

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1901-1902. — N° 135

DE LA
MÉDICATION KÉRATINISÉE

(Méthode de Unna de Hambourg modifiée)

OU

Enrobage spécial de Pilules médicamenteuses

DANS LE BUT D'OBTENIR

LA MISE EN LIBERTÉ DU MÉDICAMENT DANS L'INTESTIN

ET NON DANS L'ESTOMAC

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 mai 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri PHILIPPE

Né à Saint-Sorlin (Ain), le 12 juin 1857.

MACON

PROTAT FRÈRES, IMPRIMEURS

—
1902

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1901-1902. — N° 135

DE LA
MÉDICATION KÉRATINISÉE

(Méthode de Unna de Hambourg modifiée)

OU

Enrobage spécial de Pilules médicamenteuses

DANS LE BUT D'OBTENIR

LA MISE EN LIBERTÉ DU MÉDICAMENT DANS L'INTESTIN

ET NON DANS L'ESTOMAC

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 20 mai 1902

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Henri PHILIPPE

Né à Saint-Sorlin (Ain), le 12 juin 1857.



MACON

PROTAT FRÈRES, IMPRIMEURS

1902

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET.....	DOYEN.
LACASSAGNE.....	ASSESSUR.
CROLAS.....	QUESTEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. LÉPINE.
		BONDET.
		BARD.
Cliniques chirurgicales.....	{	PONCET.
		JABOULAY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		FOCHIER.
Clinique ophtalmologique.....		GAYET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAILLETON.
Clinique des maladies mentales.....		PIERRET.
Clinique des maladies des enfants.....		WEILL.
Physique médicale.....		MONOYER.
Chimie médicale et pharmaceutique.....		HUGOUNENQ.
Chimie organique et Toxicologie.....		CAZENEUVE
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE.
Parasitologie.....		LORTET.
Anatomie.....		TESTUT.
Anatomie générale et Histologie.....		RENAUT.
Physiologie.....		MORAT.
Pathologie interne.....		TEISSIER.
Pathologie externe.....		AUGAGNEUR.
Pathologie et Thérapeutique générales.....		MAYET.
Anatomie pathologique.....		TRIPPIER.
Médecine opératoire.....		POLLOSSON (M.)
Médecine expérimentale et comparée.....		ARLOING.
Médecine légale.....		LACASSAGNE.
Hygiène.....		COURMONT.
Thérapeutique.....		SOULIER.
Pharmacie.....		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des femmes.....	LAROYENNE.
---------------------------------------	------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Maladies des voies urinaires.....	MM. CHANDELUX, agrégé.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS, —
Propédeutique médicale.....	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.....	ROLLET, —
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN, —
Anatomie pathologique.....	DEVIC, —
Physiologie.....	DOYON, —
Accouchements.....	FABRE, —
Botanique.....	BEAUVISAGE. —
Hydrologie et matières alimentaires.....	CAUSSE, docteur ès sciences.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	VALLAS.	NOVÉ JOSSERAND.	CHATIN.
ROUX.	SIRAUD.	BÉRARD.	VILLARD.
COLLET.	DURAND.	SAMBUC.	TIXIER.
BOYER.	PIC.	BORDIER..	FABRE.
BARRAL.	PAVIOT.	COURMONT (P.)	REGAUD.
MOREAU.			

M. BEAUDUN, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. RENAUT, Président; COLLET, Assesseur;

MM. MOREAU et P. COURMONT, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

AVANT-PROPOS

En commençant ce travail notre devoir est d'exprimer toute notre reconnaissance :

A Monsieur le professeur Renaut, dont nous avons suivi avec beaucoup d'intérêt la clinique et les leçons. C'était pour nous un attrait bien vif d'écouter au lit du malade et de noter ses observations si originales et si instructives.

Que Monsieur le professeur Renaut qui a bien voulu accepter de présider cette thèse reçoive le témoignage bien sincère de toute notre gratitude.

A Monsieur le professeur Arloing, directeur de l'École vétérinaire de Lyon.

Nous n'oublierons jamais avec quelle aimable condescendance, avec quelle franche et sincère obligeance M. le professeur Arloing a mis son laboratoire à notre disposition pour les expériences que nous avons faites sur les animaux et que nous avons relatées dans cette thèse.

A Monsieur le professeur Bondet, qui a bien voulu autoriser, dans son laboratoire de clinique médicale, les analyses de chimisme stomacal et les essais d'urine de malades ayant ingéré des pilules kératinisées.

Ces analyses nous sont précieuses car elles sont un contrôle impartial de nos essais ainsi que des analyses que nous avons faites nous-même.

A Monsieur le docteur Lyonnet, médecin des hôpitaux, pour les observations cliniques dont il nous a fait part et les critiques formulées au sujet de nos expériences. Ces critiques nous ont grandement servi dans nos recherches et nous ont évité des erreurs.

A Monsieur le docteur Leclerc, médecin des hôpitaux, pour l'amabilité et l'obligeance qu'il a mises à nous faciliter les observations cliniques dans son service.

A Monsieur Capitain, directeur du laboratoire de clinique de M. le professeur Bondet, pour l'empressement et la diligence avec lesquels il a accepté de contrôler nos essais par de nouvelles analyses.

A Monsieur le docteur Vignard, pour son concours obligeant et son amabilité inaltérable.

A MM. Mayet, Agniel, internes des hôpitaux, pour les observations cliniques qu'ils ont bien voulu nous procurer.

PLAN DE CE TRAVAIL

Afin d'obtenir plus d'ordre et de clarté, et dans le but de faciliter les recherches, ce travail est divisé en huit chapitres.

Chapitre premier. — Origine et historique de la méthode indiquée dans cette thèse.

Chapitre II. — Méthode et formules de kératinisation du professeur Unna, de Hambourg, et d'Ewald.

Chapitre III. — Critiques et modifications apportées à cette méthode et à ces formules. Nouvelle formule de kératinisation.

Chapitre IV. — Essais pratiqués *in vitro* c'est-à-dire au laboratoire (au bain-marie ou à l'étuve), avec la formule de kératinisation que nous avons modifiée.

Chapitre V. — Expériences faites sur les animaux pour démontrer que cet enrobage nouveau reste intact dans l'estomac et qu'il se désagrège dans l'intestin.

Chapitre VI. — Essais sur l'homme dans le but de corroborer les résultats obtenus à l'étuve et sur les animaux.

Chapitre VII. — Indications cliniques générales des

médicaments et des cas où il est utile et, parfois même, indispensable d'employer la médication kératinisée.

Chapitre VIII. — Observations cliniques prises dans différents services d'hôpitaux ou même recueillies en ville par le médecin traitant. Ces observations attestent les avantages qu'a rendu dans certains cas l'enrobage à la kératine.

CONCLUSIONS

DE LA

MÉDICATION KÉRATINISÉE

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE ET HISTORIQUE DE CETTE MÉTHODE.

POINT DE DÉPART DE CETTE THÈSE

L'idée de cette thèse nous a été suggérée par M. le professeur Renaut, médecin des hôpitaux dont nous avons suivi attentivement les leçons de clinique dans son service.

Quand il avait à soigner dans son service d'hôpital des malades atteints d'affections gastriques, il insistait sur le traitement spécial à leur appliquer, mais surtout sur les précautions toutes particulières à prendre pour l'administration des médicaments.

A ces malades, disait-il, on ne saurait administrer de la même façon qu'aux autres un principe actif par la voie stomacale sans les exposer à une augmentation notable de leurs souffrances et une aggravation de leur état.

Puis généralisant son idée ainsi qu'il aimait souvent à le faire, le professeur Renaut nous indiquait que pour le traitement de tous les malades, il est nécessaire

de se rendre bien compte dans quel endroit de l'organisme agissent les médicaments prescrits. Certains d'entre eux, pour avoir une action réelle et vraiment efficace, doivent être mis en liberté dans l'intestin et non dans l'estomac.

C'est à la clinique de son service, c'est en écoutant ses leçons au lit du malade, que nous avons compris les services considérables que peut rendre dans la pratique de la médecine la médication kératinisée.

L'étude approfondie et raisonnée du rôle des fonctions gastriques et du suc pancréatique nous ont aussi fait sentir toute l'importance d'une méthode de traitement capable de porter un principe actif médicamenteux directement dans l'intestin grêle sans avoir à redouter aucune action nocive sur la digestion stomacale.

En particulier pour les purgatifs qui n'agissent que sur la muqueuse intestinale, leur présence dans l'estomac ne peut que nuire à la première élaboration des aliments. « D'après les recherches de Penzoldt, cité « par le docteur Franz Kluk-Kluczycki, dans une clinique de l'hôpital Wilhelmine de Vienne (*Wien. Klin. Rundschau*, 1901, 51), tous les purgatifs ralentissent « la digestion gastrique; c'est pourquoi on les donne « volontiers sous forme de pilules kératinisées. » D'autres médicaments, tels que la trypsine ou pancréatine, perdent en grande partie leurs propriétés s'ils n'arrivent intacts et sans combinaison à l'endroit où doit s'exercer leur action c'est-à-dire dans l'intestin, puisque c'est là que se fait la digestion pancréatique.

Enfin pour la grande classe des médicaments arse-

nicaux, classe qui va sans cesse grandissant par l'apport de quelque découverte nouvelle, cette médication a une réelle importance, on pourrait presque dire une nécessité. Le traitement arsenical, en effet, ne produit de bons résultats, résultats certains et indéniables, que par un usage prolongé, parfois interrompu mais repris de nouveau. Un contact souvent renouvelé des composés de l'arsenic avec la muqueuse stomacale produit une irritation et oblige fréquemment le praticien à faire cesser une prescription qui devait par la suite procurer le plus grand bien.

Cette idée de kératiniser une pilule afin d'obtenir un effet meilleur du médicament n'est pas nouvelle, du moins à l'étranger.

Elle avait déjà fait l'objet d'une série de conférences et d'une étude approfondie de la part d'un médecin très érudit de Hambourg, du professeur Unna. Son nom est resté attaché à cette méthode dont il fut le promoteur. Cependant nous n'aurions garde de passer sous silence les noms d'autres auteurs tels que ceux d'Ewald, de Gissmann, de Dieterich, de Fischer, de Beiersdorf, etc. Séduits par l'ingénieuse conception d'Unna, ils ont été ses critiques parfois, mais aussi ses collaborateurs.

En France les travaux de ces auteurs allemands ont été traduits et cités par tous les journaux de médecine et de pharmacie. Nos formulaires se sont enrichis de leurs indications qui ont été, par la traduction ou par tout autre cause, plus ou moins modifiées ou même altérées, ainsi que nous le verrons plus loin. C'est tout ce que nous avons trouvé comme travaux français à cel

égard. Actuellement la méthode est parfois mise à profit sur prescription médicale par quelques praticiens français, mais chez nos voisins et en Amérique, elle est beaucoup plus en honneur.

C'est ainsi que Waldstein nous fait connaître dans le *New-York Medical Journal*, qu'il a été vivement intéressé par les travaux d'Unna sur la kératinisation. Il insiste, lui aussi, sur les bienfaits d'une médication qui atteindrait les microorganismes intestinaux et leurs toxines. Mais ce sont les médecins thérapeutes allemands qui se sont le plus préoccupés de cette question.

CHAPITRE II

MÉTHODE ET FORMULES DE KÉRATINISATION DE UNNA, DE HAMBOURG, ET D'EWALD

Dès 1884 ¹, Unna attirait sur la médication kératinisée l'attention des sociétés savantes.

Pour démontrer la possibilité d'épargner aux pilules toute altération au contact du suc gastrique et de les faire dissoudre seulement en présence du suc intestinal, il institua l'expérience suivante :

Il prit quatre vases ; dans deux il plaça deux pilules à l'acide salicylique, recouvertes de matière cornée, digérée ou *héратine*, dans deux autres vases, deux pilules au perchlorure de fer recouvertes également de matière cornée.

Les deux premiers de ces quatre vases contenaient un mélange de pepsine et d'acide chlorhydrique, tandis que les deux seconds remplis à moitié, comme les premiers, renfermaient un mélange de pancréatine, de bile et de carbonate de sodium (environ 1 0/0 de chacune de ces substances, le reste d'eau). Ce dernier mélange représentait le suc digestif de l'intestin grêle. Il dénomma les premiers : les vases gastriques ; les seconds : les vases iliaques.

1. *Fortschritte der Medicin*, 2, 1884, p. 507 (*Une nouvelle forme d'incorporation médicamenteuse*). PG. Unna.

De ces quatre vases ou récipients, un vase gastrique et un vase iliaque furent mis dans un bain de sable. A côté d'eux, dans le même bain, un thermomètre à maxima. Il chauffa, et la température atteignit graduellement 39° pour s'y maintenir quelque temps. Dans les vases gastriques les pilules restèrent inaltérées, dans les vases iliaques au contraire, elles s'imbibèrent très promptement. Leur enveloppe cornée fut bientôt dissoute et en quelques minutes elles furent réduites en masse boueuse.

Une autre fois, par un procédé semblable, il prouva que la kératine bien préparée, insensible aux liquides acides, est altérée et presque dissoute dans un liquide faiblement alcalin, une solution de potasse par exemple. Après quelques expériences analogues, Unna présentait ces résultats aux membres de la Société de médecine de Hambourg, et s'exprimait en ces termes : « Je
« crois avoir la permission de supposer que dans un
« intestin humain *sain*, une pilule qui est kératinisée
« de la même manière que celles qui ont été employées
« pour ces expériences qu'on vient de vous présenter,
« *franchira l'estomac sans éprouver d'altération et*
« *qu'elle ne livrera son médicament que dans l'intestin*
« *quand les alcalis de celui-ci auront complètement*
« *neutralisé l'acidité stomacale.* »

Unna poursuit ses expériences et plus il continue dans cette voie, plus il est persuadé que l'on peut retirer de sa méthode les plus grands profits thérapeutiques.

« Il faudra donc, dit-il, préférer les *pilules*
« *iliaques*¹, quel qu'en soit le mode de préparation,

1. Traduite en français, cette expression paraît un peu singu-

« aux pilules habituelles, capsules, perles, trochisques,
« médicaments comprimés... chaque fois que nous
« désirerons ménager l'estomac. Leur usage sera même
« de rigueur dans les cas où jusqu'à présent on s'était
« adressé à l'administration par lavements ou à la
« méthode d'incorporation sous-cutanée ou ender-
« mique ».

Il est encore nécessaire d'employer les pilules kéra-
tinisées quand on veut seulement protéger le médica-
ment contre l'action des sucs de l'estomac. En parti-
culier pour le sulfure de calcium, on en retirera un
grand avantage. Ce corps ingéré occasionne dans l'es-
tomac une production abondante d'acide sulfhydrique
et donne, quand son emploi est continué, des renvois
insupportables. Sous forme de pilules iliaques le sul-
fure de calcium est amené d'une façon sûre à travers
l'estomac pour se résorber seulement dans l'intestin :
grêle.

Enfin Unna, dans une théorie fort intéressante, nous
fait entrevoir quel nouveau parti on pourrait tirer de
cette méthode au point de vue expérimental pur.

On sait que les maladies infectieuses de l'intestin
fièvre typhoïde, choléra, etc., n'ont pu jusqu'à ce jour
être artificiellement communiquées aux animaux.

Il est possible que cette immunité ne soit qu'appar-
ente et qu'elle résulte de ce fait que les matières
infectieuses sont détruites par le suc gastrique sain des
animaux, soumis à l'expérience. On pourrait donc

lière. Le terme *iliaque* est surtout appliqué par nous d'une
façon courante à l'os des iles ou à la région dite iliaque. Ici il se
rapporte à l'intestin grêle jejuno-iliaque ou digestif.

essayer de leur administrer les produits infectieux sous forme de pilules iliaques, lesquelles ne céderont leur contenu que sur la muqueuse intestinale.

Par déduction de ce procédé il semblerait rationnel, pour guérir ces maladies, de ménager l'action des médicaments en leur épargnant la traversée stomacale de façon à les faire agir uniquement et d'une façon plus efficace sur l'intestin.

Unna donne encore un grand nombre d'autres aperçus où sa méthode trouve une application avantageuse. Pour le moment nous ne le suivrons pas dans cet ordre d'idées. Ces aperçus et ces études trouveront mieux leur place plus loin dans un chapitre spécial consacré aux *Indications cliniques générales des médicaments et des cas où il est utile, même indispensable, d'employer la médication kératinisée*.

Enfin Unna nous fait connaître quelles sont les substances qui lui ont servi à la confection de son enveloppe kératinisée. Il a plusieurs formules, même de nombreuses, tantôt il emploiera les corps gras, tantôt le collodion ou encore d'autres substances plus variées, mais la principale entre toutes, celle qui est la première et la base de sa méthode, c'est une substance cornée, rognure de corne de différentes provenances, tuyaux de plume d'oie divisés, etc., d'où le nom de kératine.

Les corps gras mis en usage sont de plusieurs catégories : graisse, suif proprement dit, huile, beurre de cacao, parafine, cire.

La matière cornée doit subir au préalable plusieurs préparations pour devenir kératine et pour être apte à servir d'enrobage convenable. Elle sera d'abord

dégraissée puis desséchée avec soin. Elle sera en outre, dans une étuve chauffée vers 38°, soumise à une digestion artificielle avec un mélange de pepsine et d'acide chlorhydrique.

Lorsque cette matière cornée aura été ainsi transformée en kératine, par une digestion artificielle elle sera séchée puis reprise au mortier afin d'obtenir une poudre très fine.

Au moment de son emploi pour la kératinisation elle doit être dissoute par différents liquides tels que l'acide acétique, l'ammoniaque.

Quant à la façon d'appliquer ces différentes substances deux principes essentiels semblent intervenir. Les pilules iliaques sont d'abord recouvertes par un corps gras qui revêt immédiatement la masse pilulaire intérieure. Sur cette première enveloppe une seconde est formée avec de la kératine.

« La forme de pilules iliaques, dit-il, qui vous est
« présentée et que j'emploie exclusivement depuis
« une année offre deux éléments constitutifs et essentiels : d'abord un corps gras qui reçoit le médicament et ensuite un revêtement de corne purifiée. »

Unna nous prévient que certaines précautions minutieuses sont à observer pour l'application de l'un ou de plusieurs des nombreux corps gras dont nous avons reproduit la liste aussi fidèlement que possible : Prenez garde à la fusion de ce corps dans l'estomac, etc., etc.

Le revêtement corné demande aussi des soins spéciaux. Nous ne suivrons pas Unna dans tous ces détails.

Le corps gras a pour fonctions d'empêcher l'imbibition de la pilule par la partie aqueuse du suc gas-

trique. La kératine préserve le tout contre l'attaque de la pepsine et de l'acide chlorhydrique puisqu'elle a déjà subi leur action.

Nous avons dit que ses formules comme les différentes matières employées étaient nombreuses. Nous avons ajouté qu'elles exigeaient une méthode toute particulière.

C'est ce que le maître nous fait connaître en ces termes :

« La forme la plus simple de toutes, mais aussi la
« plus grossière des pilules iliaques s'obtient en les
« collodionnant quatre fois, six fois et même huit fois.
« Mais on court ainsi le danger que les pilules ne
« soient plus dissoutes dans l'intestin grêle et n'en
« échappent sans avoir été digérées. On peut réali-
« ser d'après le même principe des pilules à l'épreuve
« du suc gastrique en les recouvrant d'un enduit de
« parafine, de cire, mais mieux encore de suif ou de
« beurre de cacao.

Les expériences d'Unna provoquent en Allemagne une émulation qui se communique à l'Amérique. Nous avons cité plus haut quelques noms d'auteurs de ces contrées.

Cependant les plus ardents et les plus nombreux expérimentateurs se trouvent en Allemagne. *Prochowinck* écrit au médecin de Hambourg : « Toutes les
« fois que mes malades n'ont pas supporté le fer ou
« l'acide chlorhydrique de toutes les manières essayées,
« j'ai fait usage de pilules kératinisées. »

Un autre thérapeute allemand renommé, *Ewald*, expérimente. Mieux encore, il cherche une autre formule de kératinisation.

Partant d'un principe analogue, Ewald propose de revêtir les pilules de silicate soluble.

Dans son esprit, ce silicate décomposé par l'acidité de l'estomac déposera de la silice sur la masse pilulaire et servira de revêtement insensible au suc gastrique, mais soluble à la faveur de l'alcalinité de l'intestin. Cette idée est ingénieuse. Malheureusement les expériences de Unna ne confirment pas l'efficacité de ce procédé.

Quant aux formules mêmes de Unna, si le médecin de Hambourg est satisfait des résultats qu'elles lui ont donné en thérapeutique, il paraît l'être moins de la forme et de la confection des pilules ; il ajoute en effet à la fin d'une de ses communications faites à la Société de médecine de Hambourg : « Je ne regarde pas ma
« formule la plus récente de pilules iliaques comme
« définitive et arrivée à la perfection, mais en résu-
« mant une expérience de six années je ne saurai
« recommander d'une façon trop pressante à mes col-
« lègues la thérapeutique spéciale basée sur l'emploi
« des pilules iliaques. »

Pours'assurer que les pilules kératinisées ne subissent pas l'action du liquide stomacal, Unna procédait de la façon suivante : il les administrait avec un repas d'épreuve entièrement liquide. Il retirait ensuite ce repas de l'estomac au moyen d'une sonde. Des aliments liquides étaient destinés à provoquer une réaction digestive convenable et ne pouvait d'autre part boucher la lumière de la sonde comme l'auraient fait les particules solides d'un repas composé de pain, de viande, etc. Il s'est servi surtout de lait coupé d'eau et

pris en quantité telle que la sonde passée simplement comme un siphon laisse couler au bout d'une demi-heure une quantité suffisante de lait peptonisé mêlé avec les pilules.

Toutefois il reconnaît que l'expérience n'est pas tout à fait simple et qu'elle offre certains inconvénients. Il préfère l'emploi de mélanges digestifs artificiels non sans faire quelques réserves sur les différences entre les réactions qui se produisent dans l'estomac et celles qui ont lieu dans un récipient chauffé au bain-marie. Cependant on peut, on doit admettre qu'il existe entre ces deux opérations de nombreux points de ressemblance.

Depuis longtemps les expériences des physiologistes ont montré qu'il est possible de réaliser expérimentalement les diverses phases de la digestion stomacale au moins dans ses grandes lignes.

On a coutume, et ce sont les indications mêmes du Codex, de vérifier le pouvoir digestif de la pepsine par son action sur la fibrine. Cette vérification se fait artificiellement, c'est-à-dire dans un récipient placé au bain-marie ou dans une étuve modérément chauffée, absolument comme le pratiquait Unna.

On conclut ensuite sans hésitation du pouvoir digestif de la pepsine éprouvé *in vitro* à des propriétés identiques au sein de l'estomac.

La pratique a montré que ces conclusions étaient légitimes.

CHAPITRE III

CRITIQUES ET MODIFICATIONS APPORTÉES A LA MÉTHODE D'UNNA.

Après avoir parcouru et analysé l'une après l'autre les expériences faites par le professeur de Hambourg, après examen de sa façon de procéder à l'enrobage, on reconnaît que ses formules sont nombreuses et variées. Au milieu de cette variété il hésite à faire un choix. Il indique les qualités de chaque substance prise à part sans désigner une seule formule qu'il puisse à tous égards déclarer excellente et définitive.

De cette critique il ne faudrait pas conclure que nous mettons en doute les résultats signalés par Unna, loin de là ; mais suffit-il qu'un enrobage ait la qualité de se dissoudre dans l'intestin seulement pour déclarer qu'il est parfait ? Certainement non, il faut encore qu'il ne donne pas une pilule trop grosse ; qu'il se tienne, qu'il offre un aspect agréable à l'œil du malade qui doit l'ingérer, qu'il soit de bonne conservation.

Nous sommes d'autant plus fondé à émettre nos critiques et nos réflexions, que le médecin de Hambourg lui-même nous y invite textuellement lorsqu'il dit : « En tous cas je ne regarde pas ma formule la plus récente des pilules iliaques comme définitive et arrivée à la perfection. »

Dans le but de mettre plus d'ordre et de lumière

dans cette discussion, nous pouvons diviser en trois catégories les formules d'Unna mentionnées plus haut. Les premières pilules sont à revêtement de corps gras et de kératine, les secondes sont en plus collodionnées, enfin les troisièmes qui sont celles du thérapeute Ewald n'ont pas de collodion mais une couche de silice.

A la fabrication des premières, deux principes essentiels président : d'abord l'emploi d'un corps gras quelconque directement appliqué sur le médicament mis en pilule, puis un revêtement de matière cornée.

Comment se fait exactement le revêtement du corps gras ? Quel procédé emploie Unna pour le faire adhérer ? Voilà ce qui n'est pas indiqué. Au sujet de la deuxième couche à la kératine, il est plus facile de répondre à la question. Il faut employer un des nombreux dissolvants de cette matière cornée.

Le corps gras a pour fonction de préserver la masse pilulaire de l'action dissolvante de la partie aqueuse du suc gastrique, tandis que la couche superficielle de kératine doit protéger le tout contre l'action de la pepsine et de l'acide chlorhydrique.

En effet la kératine dont l'origine et le mode de préparation nous sont enseignés par le professeur Unna lui-même, est une substance d'origine animale et épidermique qui a déjà été digérée à l'étuve par la pepsine en présence de l'acide chlorhydrique, comme nous l'avons dit plus haut en énumérant ses formules et ses procédés. Elle a subi une véritable digestion. Elle sera donc insensible à une nouvelle attaque des sucs de l'estomac et ne pourra être dissoute que dans l'intestin.

Les corps gras à employer sont nombreux. Nous

avons le choix entre la graisse et le saindoux, le suif proprement dit, la cire, l'huile, une huile concrète ou autre, le beurre de cacao, etc.

Voilà certes une riche variété, où l'on peut faire un choix ; mais que l'on prenne une de ces substances grasses ou un mélange de plusieurs, l'opération ne devient pas pour cela plus facile. En premier lieu, il faut se garder d'essayer l'emploi de l'huile toute seule. Ce serait peine perdue. Une huile même concrète ne peut constituer une enveloppe capable de se tenir et de supporter une couche d'une poudre quelconque, fût-elle même de kératine très finement pulvérisée.

Employer une seule ou plusieurs parmi les autres matières grasses ci-dessus mentionnées n'est pas avoir résolu le problème. Avec elles est-il possible de confectionner un enrobage adhérent ? Le moyen est-il vraiment pratique ?

Nous avons fait ces essais à de nombreuses reprises, variant la façon d'opérer, la manière d'appliquer la couche graisseuse. Nous n'avons réussi qu'à obtenir des masses plus ou moins informes, plus ou moins consistantes, peu susceptibles de se conserver longtemps sans altération et sans gerçures.

L'adjonction d'une poudre inerte ne nous a pas paru donner de meilleurs résultats. Si cette poudre végétale ou autre peut adhérer facilement à la pilule non encore desséchée, par contre, il est difficile de l'incorporer aux substances huileuses ou grasses. Et quand, malgré tout, elle est incorporée, elle est incapable de donner à l'enveloppe une cohésion suffisante pour se tenir sans accident,

Il est à croire que M. Unna, bien convaincu, le premier, de l'excellence de sa méthode et des grands avantages qu'elle peut procurer aux malades, persuadait à son tour à ceux-ci d'avaler ces pilules kératinisées malgré leurs grandes imperfections.

Les insuccès et les déboires que nous avons éprouvés à l'emploi de cette première formule ont dû arriver au Maître lui-même, car il nous en donne une seconde. Celle-ci est-elle le complément de la première ou bien est-elle une formule distincte? Nous n'essayerons pas d'approfondir. On peut d'ailleurs la considérer comme pouvant servir dans les deux cas. Retenons seulement cet aveu que Unna qualifie cette seconde formule « la plus simple de toutes ». Il trouve donc l'autre, la première, bien compliquée et bien difficile à réaliser :

Nous sommes de son avis, nous venons de le démontrer.

Après avoir disserté sur la valeur et la confection plus ou moins facile de son enrobage graisseux, Unna conseille d'appliquer du collodion par couches successives. « La forme la plus simple de toutes, dit-il, mais aussi la plus grossière, des pilules iliaques, s'obtient en les collodionnant quatre fois, six fois et même huit fois. »

Voilà donc la deuxième sorte de pilules et aussi la deuxième façon de procéder pour kératiniser d'après Unna.

Le préparateur, qui aurait à choisir entre celle-ci et la première, serait bien tenté, s'il ne fait bon marché de son temps, de revenir à la première malgré toutes les imperfections qui lui sont inhérentes, malgré tout ce que nous avons dit à ce sujet.

Est-il vraiment possible de fabriquer couramment une quantité de pilules avec un revêtement à répéter, six et même huit fois ? Notez les soins et le temps qu'il faut prendre pour chaque application et toutes les précautions nécessaires pour les sécher.

Mais un autre inconvénient, beaucoup plus grave, peut surgir de cette méthode, c'est l'auteur lui-même qui l'avoue, et cette phrase trahit bien ses craintes :

« On court ainsi, dit-il, le danger que les pilules ne soient plus dissoutes dans l'intestin grêle, mais s'en échappent sans avoir du tout été digérées. »

Voilà un aperçu nouveau sur les résultats que peut obtenir Unna par la grande variété de ses formules.

Ceci nous fait ressouvenir, presque malgré nous, d'une époque distante de la nôtre par quelques centaines d'années, époque de mœurs et de goût simples, a-t-on dit.

La littérature médicale a conservé l'histoire de ces pilules dont les propriétés singulières leur ont valu le nom de « pilules perpétuelles ».

Ces pilules faites d'antimoine servaient à purger le patient qui les avalait. Elles possédaient la qualité remarquable de pouvoir traverser le tube digestif dans toute son étendue sans subir d'altération sensible.

Ce premier parcours effectué elles pouvaient le recommencer indéfiniment dans les meilleures conditions de bonne tenue et d'inaltérabilité.

En ce temps là, il est vrai, les traités de thérapeutique ne contenaient pas 212 pages *in octavo* consacrées uniquement à l'énumération des innombrables purgatifs que possède l'arsenal médical moderne avec la façon savante

de déconcerter le palais des bouches plus ou moins féminines. Ceci dit, sans prétendre toutefois que le sexe délicat fasse, lui seul, mine piteuse devant une médecine :

Et je sais même sur ce point
Bon nombre d'hommes qui sont femmes.

Comme on n'écrivait pas alors un gros volume annuel sur les médicaments nouveaux dont plusieurs pourraient dignement figurer à la collection des purgatifs, ces pilules étaient des objets précieux, qu'un ascendant transmettait par testament à son héritier.

Mais de nos jours, ce serait trop d'audace que de vouloir ressusciter une pareille médication. Le moindre inconvénient serait-il que les goûts ont changé? En tous cas le but désiré ne serait pas atteint, le collodion n'étant pas du tout purgatif.

Aussi Unna conseille-t-il d'abandonner cette formule. Nous n'avons aucune peine à être de son avis. Les raisons invoquées à leur sujet paraîtront à tous plus que suffisantes.

Enfin une troisième et dernière formule des pilules iliaques (nom que nous avons conservé à celles désignées ainsi par Unna lui-même. Dans l'esprit de cet auteur, ce sont les pilules capables de passer intactes jusque dans l'intestin grêle) consiste à se servir comme enveloppe d'un silicate soluble, du silicate de soude par exemple.

Cette idée n'est pas de lui, nous déclare-t-il, mais d'Ewald, médecin thérapeute de la même ville.

Unna en a fait l'expérience, il rejette cet enrobage

comme fort défectueux. Il a vu que la silice qui précipite à l'état pulvérulent sur la masse pilulaire n'est pas dissoute dans l'intestin. La silice forme une carapace insoluble et incapable de mettre en liberté le médicament au moment voulu.

Nous avons essayé ces formules aussi bien celles d'Unna que celles d'Ewald, aussi bien les premières avec enveloppe de graisse, ou de beurre de cacao que celles qui ont comme couche superficielle le collodion, ou encore les formules par lesquelles Ewald veut emprisonner la masse pilulaire dans une cuirasse de silicate.

Nous pensons qu'on doit donner la préférence aux premières faites avec un corps gras, malgré le long temps à leur consacrer pour les préparer, malgré toutes les imperfections de forme et d'aspect qui peuvent donner une répulsion bien compréhensible au malade condamné à les avaler.

Les premières, à la condition d'être faites avec minutie et grande perte de temps, peuvent procurer le résultat cherché, tandis qu'avec le collodionnage et la dernière formule au silicate, on n'obtient le plus souvent que des pilules complètement insolubles.

Cependant si on pouvait confectionner un collodion susceptible d'enfermer beaucoup d'huile soluble et miscible, on obtiendrait peut-être les bénéfices d'une bonne kératinisation. Des essais faits dans ce sens nous ont donné quelques résultats.

L'huile de ricin mise en quantité dans un collodion serait capable de lui donner un effet purgatif. Elle doit donc être rejetée. Il y aurait peut être là une idée à

approfondir. C'était sans doute la pensée du professeur de Hambourg.

Pour les mentionner en passant, nous avons pratiqué de nombreux autres essais, prenant une à une les substances indiquées dans la plupart des traités de pharmacologie comme inaltérables dans le suc gastrique et comme solubles dans le liquide intestinal alcalin. De ce nombre, nous avons essayé les composés nouveaux du tanin : la tannalbine, le tannocol, le tannoforme, etc. Nous n'avons jamais pu obtenir avec ces substances aucun résultat pratique. Nous indiquons plus loin les expériences tentées avec cet enrobage. Le salol réputé pour être insensible au contenu de l'estomac et soluble dans le liquide alcalin de l'intestin grêle nous a paru maintes fois s'agglomérer et former de véritables calculs intestinaux s'échappant ensuite sous cette forme à la défécation. Comme d'autre part ce n'est pas un corps indifférent il ne saurait sans inconvénient servir d'enrobage à toutes les pilules.

Le savon blanc de Marseille a été aussi mis à l'étude. Il était destiné, il l'est encore pour certains auteurs, à procurer le résultat que nous avons obtenu par la kératinisation : la mise en liberté du principe actif médicamenteux en pleine digestion pancréatique ou intestinale.

Ce qui prouve entre parenthèses que cette préoccupation, au sujet de l'enveloppe de pilules médicinales, a poussé depuis longtemps les praticiens aux plus minutieuses recherches. Le savon sous ses différentes variétés : savon blanc de Marseille, savon médicinal amygdalin, etc., est bien le dernier enrobage à employer.

Il est parmi toutes les substances énumérées ci-dessus, le moins propre à remplir les avantages de la kératini-sation. A mettre pendant dix minutes, dans un liquide tiède acide ou neutre, une pilule savonneuse, on verra l'enveloppe se dissoudre et disparaître comme le sucre dans l'eau.

En tout état de choses, nous avons abandonné toutes ces formules et ce mode opératoire pour adopter la formule suivante :

Formule d'Unna modifiée.

Instruit par les expériences tentées et indiquées plus haut nous ne gardons qu'une seule substance dans la longue énumération que nous avons faite : la kératine, à cause de ses propriétés spéciales. La kératine très finement pulvérisée, pour être d'un maniement plus facile, doit en outre réunir les deux qualités de pureté et de préparation irréprochables. Son prix élevé fait que dans le commerce ces deux qualités essentielles se trouvent rarement réunies, surtout la dernière qui exige des soins attentifs et minutieux.

Très souvent, pour ne pas dire presque toujours, on livre dans le commerce, une substance cornée mise en poudre, mais n'ayant pas subi l'élaboration du suc gastrique ou l'ayant subi d'une manière très imparfaite. Il arrive aussi comme l'indique le professeur Unna, que cette kératine n'a pas été préparée convenablement pour être mise à la digestion artificielle de pepsine. Cette préparation première, comprend le desséchage à point de la substance, sa porphyrisation ou réduction en poudre très fine, son dégraissage, etc.

Ces qualités bien remplies, on obtiendra d'excellents résultats même avec le mélange d'une autre poudre, du gluten, par exemple.

Comme soutien de cette poudre, comme lien capable de la maintenir adhérente à la masse pilulaire, nous nous servons d'une mixture oléo-balsamique¹. Ce mélange dont le nom indique la composition exacte constitue l'innovation de notre formule. Il remplit toutes les données du problème, mais encore faut-il pour son emploi un *modus faciendi* très long et très minutieux ; plusieurs couches sont nécessaires.

Il forme une enveloppe insoluble dans la partie aqueuse du liquide stomacal puisqu'il renferme de l'huile. Il est inattaquable par l'acide chlorhydrique et la pepsine, puisque la kératine est insensible à ces agents de peptonisation, après avoir été bien préparée.

Quoi qu'il en soit de ces explications, les faits et expériences que nous allons rapporter nous ont montré que nous étions en possession d'une formule de kératinisation parfaite et bien capable de remplir le but qu'on se propose dans la pratique de la médecine pour certains médicaments.

Les pilules ainsi enrobées ne sont pas trop grosses quand elles sont sèches, elles n'ont pas de goût spécial désagréable comme celles que l'on pourrait entourer de graisse ou de beurre de cacao. Elles n'ont pas non plus à l'œil du malade, l'aspect répugnant d'une

1. Composition de la mixture oléo-balsamique :

Baume du Canada.....	10 gr.
Acide oléique.....	2 gr.
Huile de chanvre indigène.....	2 gr.
Essence de thérbentine.....	s. q. pour dissoudre

boule graisseuse. Enfin sous l'influence d'une chaleur douce et humide comme celle de l'estomac, la partie balsamique de l'enveloppe se ramollit, se boursoufle et se trouve déjà prête, même avant de traverser le pylore à la digestion du suc intestinal. On peut suivre pas à pas cette transformation de l'enveloppe si l'on a mis ces pilules, comme nous l'avons fait nous-même, dans un ballon qui contient du suc gastrique complet. Il est bien entendu que la température doit être celle du corps c'est-à-dire ne pas dépasser 37° à 38°. Avec ces précautions qui seront indiquées beaucoup plus en détail dans les expériences ci-après mentionnées, on se place dans les conditions normales du corps humain, et un contact même prolongé dans le liquide gastrique, plus que ne dure habituellement la digestion stomacale, ne suffit pas à rompre l'enveloppe kératinisée avant son passage dans le duodenum.

CHAPITRE IV

1^o RÉSUMÉ DES ESSAIS PRATIQUÉS AVEC DIFFÉRENTES FORMULES DE KÉRATINISATION ; 2^o ESSAIS PRATIQUÉS « IN VITRO » C'EST-A-DIRE À L'ÉTUVE AVEC LA FORMULE DE KÉRATINISATION DÉFINITIVEMENT ADOPTÉE.

Nous ne donnons ci-après qu'un résumé des expériences et des essais nombreux tentés à la recherche d'une bonne formule de kératinisation. Pendant près d'une année tous nos efforts ont été employés à obtenir ce résultat, objet de notre thèse.

Nous avons mis à contribution les substances les plus variées, nous avons changé notre façon d'opérer à de nombreuses reprises.

Désireux d'être concis, nous ne citerons que les quatre essais suivants auxquels les autres peuvent être rapportés.

Dans les deux derniers de ces essais pratiqués *in vitro* soit au bain-marie soit à l'étuve, nous avons pris garde à faire avec du bleu de méthylène la masse pilulaire intérieure, autrement dit le principe actif enrobé.

Grâce à cette précaution, il est facile de voir à la coloration du liquide où la pilule est plongée, si l'enveloppe de kératine est altérée, si elle est en partie au moins dissoute, et de noter à quel temps de l'expérience cette altération s'est produite. Cette manière d'expérimenter nous a été surtout très utile pour le dernier essai.

Essai A.

Nos premiers essais ont porté sur les formules d'enrobage les plus connues insérées dans la plupart des traités techniques ou autres recueils. Il était tout naturel pour nous de commencer par ces formules que nous avions sous la main. Ce sont d'ailleurs celles dont il est fait journellement usage pour une prescription médicale de pilules kératinisées. Elles ne sont pas d'Unna exactement, car ses formules sont plus compliquées; elles consistent simplement à dissoudre la kératine du commerce dans un de ses dissolvants tels que l'ammoniaque ou l'acide acétique et de les faire sécher. Par ce moyen, on obtient un enrobage d'aspect assez agréable mais sans avoir le résultat cherché. C'est ce que nous avons constaté par les expériences suivantes que nous groupons sous la dénomination d'Essai A ou premier essai.

Au 5 mai 1901, dans trois petits ballons renfermant chacun, à moitié de leur contenance, un liquide légèrement acidulé, quatre ou cinq pilules sont placées. Leur fabrication est celle que nous venons d'indiquer, c'est-à-dire enveloppe de *kératine du commerce* dissoute dans l'ammoniaque ou l'acide acétique, etc. Ces trois petits ballons sont mis au bain-marie.

L'eau acidulée du ballon est à peine tiède, un quart d'heure environ s'est écoulé, les pilules sont attaquées, leur forme s'altère, leur enveloppe se désagrége et ne laisse plus voir qu'une boue au fond du récipient.

En même temps que nous pratiquions cet essai, nous

devions à l'obligeance de M. Mayet, interne des hôpitaux, deux ou trois expériences sur les malades. Il avait administré à une malade, dans le but de rechercher le bleu de méthylène à l'analyse des urines, des pilules kératinisées renfermant à l'intérieur ce colorant. Cette malade atteinte d'hystéro-neurasthénie fut prise de vomissements, demi-heure après l'ingestion de ces pilules. Le liquide rejeté était fortement coloré en bleu. L'enveloppe à kératine n'avait donc pas résisté ici mieux que dans le ballon à l'action dissolvante du suc gastrique.

Deux autres malades du même service voulurent bien se prêter au siphonnage de l'estomac que d'ailleurs on pratiquait chez elles presque journellement. Le résultat fut le même. Le liquide siphonné sortit fortement coloré.

Nous abandonnions définitivement cette formule qui nous paraissait tout à fait impropre à une bonne kératinisation.

Essai B.

Au mois suivant, le 26 juin, nos recherches furent dirigées vers une série de corps à base de tanin, corps nouvellement introduits dans la thérapeutique. Ce sont le tannoforme, la tannalbine, le tannocol, etc.

Chacune de ces substances indiquées par les auteurs comme capables de résister à l'action du suc gastrique, fut employée à la fabrication d'un certain nombre de pilules auxquelles nous apportions tous nos soins. L'essai de ces différentes pilules est pratiqué, comme ci-dessus, au bain-marie, mais le liquide contenu dans

chaque ballon se rapproche autant que possible, de la composition du liquide stomacal. Nous suivons en cela le même mode d'expérimentation qu'Unna.

Ce deuxième essai nous donne un résultat identique au premier. Cet enrobage au tannoforme, à la tannalbine, au tannocol est franchement mauvais. Il est à rejeter, car après une demi-heure, il est complètement désagrégé. Il ne résiste pas longtemps au liquide peptique porté à la température voisine de 38°.

Nous ne parlerons que pour mémoire des pilules à enveloppe savonneuse qui ne supportent même pas un essai de quelques minutes dans l'eau tiède. Chacun peut s'en rendre compte bien vite en jetant une pilule savonneuse dans une eau quelconque légèrement chauffée, elle disparaîtra en peu de temps. Il y a lieu de s'étonner, que des auteurs sérieux aient pu indiquer le savon comme capable de procurer les avantages de la kératinisation.

En même temps que nous faisons nos essais, nos investigations se portaient sur les formules données par Unna. Nous parlons plus loin de sa méthode au collodion et des résultats obtenus. Nous avons eu, nous aussi, des résultats par sa formule à kératine et à enveloppe graisseuse. Nous n'insistons pas là-dessus ayant rejeté ce mode de kératinisation pour les raisons indiquées plus haut.

Essai C.

Ces deux premiers essais nous ont fixé sur la valeur de toutes les substances que nous venons d'employer. Nous cherchons ailleurs. Mais en même temps que

nous changeons de formule, nous perfectionnons notre méthode d'expérimentation.

Le bain-marie, voire le bain de sable sont, à tous les points défectueux, même en se servant d'un thermomètre à maxima comme le faisait le professeur de Hambourg. La température n'est pas constante. Ou bien elle est inférieure à 37 ou 38°, c'est-à-dire au-dessous de la température normale du corps humain, ou bien elle s'élève trop et peut rapidement atteindre 60 et 70°. Si elle est trop basse, elle empêche une bonne digestion et le temps employé à gagner le degré favorable, ne saurait compter comme temps de l'expérience. Ou bien elle est trop élevée et rend la pepsine plus ou moins inactive.

Nous avons donc été amené à laisser de côté le bain-marie pour des appareils à température constante.

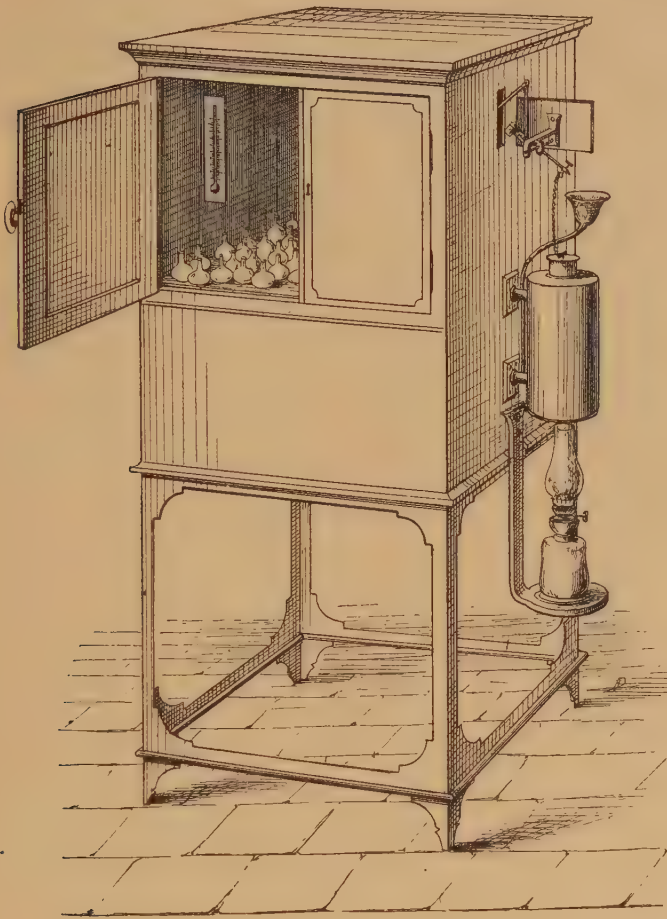
Au 28 août, l'appareil qui a servi à nos expériences est une étuve grande, spacieuse, où il est facile de placer une quantité de flacons. Ci-contre le modèle de cet appareil.

Cette étuve est parfaite. Chauffée pendant une heure, elle atteint le maximum de température voulu et ne varie plus sinon lorsqu'on l'ouvre pour agiter les flacons.

PREMIÈRE ÉPREUVE AU SUC GASTRIQUE

L'étuve mise au point, 11 petits ballons d'une contenance de 60 gr. environ, sont introduits et placés sur une large planchette. Toutes les dix minutes, pendant l'opération, les ballons sont agités à tour de rôle. Ils renferment tous des pilules kératinisées de formules

un peu différentes les unes des autres au point de vue



Étuve servant à l'essai des pilules kératinisées
(Formule d'Unna de Hambourg, modifiée).

de l'enveloppe, mais toutes ces pilules contiennent à l'intérieur du bleu de méthylène.

Le liquide dont chaque ballon est rempli à moitié se

rapproche le plus possible du suc gastrique normal.
En voici la composition :

Pepsine extractive.....	0,80 centigr.
Acide chlorhydrique pur.....	0,75 —
Chlorure de sodium.....	0,60 —
Phosphate de soude.....	0,40 —
Eau.....	250 grammes.

L'expérience a commencé le 28 août 1901, à 2 heures de l'après-midi. Les ballons à l'étuve contiennent le liquide stomacal artificiel, le thermomètre intérieur marque 38°, les pilules sont plongées trois dans chaque ballon et le ballon agité de temps à autre. Le thermomètre vérifié chaque fois que l'étuve est ouverte, oscille entre 37 et 38°, sans jamais descendre au-dessous de 37°.

L'opération a duré une heure et quart.

Trois lots de pilules kératinisées ont été essayées et mises à l'étuve.

Premier lot. — Les pilules comprises dans cette première série sont entourées d'une enveloppe formée de plusieurs couches superposées de kératine. Chaque couche est soutenue par un composé à base de résine.

Ces pilules n'ont pas résisté plus d'une demi-heure à la chaleur de l'étuve et à l'action dissolvante du suc gastrique.

2^e lot. — Pour celles-ci, l'enrobage est fait de plusieurs couches de kératine comme les premières, mais le mélange qui rend ces couches adhérentes à la masse pilulaire et adhérentes entre elles, est un composé oléo-balsamique se rapprochant assez de notre formule de kératinisation définitivement adoptée.

Ce lot a mieux supporté l'épreuve que le premier et sa résistance a duré près d'une heure.

3^e lot. — Ces pilules sont préparées et enrobées d'après les indications d'Unna. Kératinisées sans addition de matière grasse, elles ont été recouvertes de six couches successives de collodion, chaque couche appliquée et desséchée avec soin avant l'application suivante.

Ce troisième lot conserve seul ses pilules tout à fait intactes. Leur forme n'est nullement altérée et leur contenu ne se trouve, à aucun moment de l'opération, en contact avec le liquide du ballon puisqu'il n'y a aucune trace de coloration.

Le dernier lot des pilules kératinisées ayant seul résisté à toute la durée de l'épreuve au suc gastrique, peut seul servir à la deuxième épreuve.

DEUXIÈME ÉPREUVE AU SUC INTESTINAL.

Le liquide qui va servir à cette seconde épreuve se rapproche autant que possible du suc intestinal de l'homme et de l'animal.

Il a pour formule, selon les analyses et les indications de C. Schmidt :

Suc retiré du riz de porc ou glande pancréas, q. s. :

Bile.....	110 gr.
Chlorure de sodium.....	4 gr. 50
Phosphate de chaux.....	0 gr. 50
» soude.....	0 gr. 50

Carbonate de soude q. s. (pour rendre ce liquide légèrement alcalin).

Après une heure de contact avec ce suc intestinal, les pilules collodionnées, les seules que nous ayons mises à cette seconde épreuve, ont toutes résisté. Leur enveloppe n'est nullement désagrégée ni même déformée. Après deux heures et demie, temps de durée de cette épreuve au suc intestinal, quelques pilules semblent avoir leur enrobage un peu altéré. C'est ce que nous constatons à l'examen attentif de chacune, car le liquide du ballon n'est pas coloré. Peut-être dans l'intestin, avec les mouvements dont il est animé, les pilules seraient écrasées et leur contenu vidé, de cette façon le résultat serait acquis et satisfaisant. Toutefois c'est douteux. Nous préférons les rejeter simplement.

Résultat définitif : le deuxième lot de pilules offre seul, avec des perfectionnements à apporter à la fabrication de l'enrobage, une chance de réussite.

Essai D.

Au 18 novembre 1901, nous pratiquons un essai en nous servant toujours de la même étuve qui ne varie pas du tout de température.

Cet essai résume toute une série pratiquée depuis le 28 août jusqu'au 18 novembre, avec une formule et une façon de préparer plus ou moins modifiées chaque fois.

Comme l'enrobage des pilules du deuxième lot de l'essai B avait montré des qualités appréciables, c'est en perfectionnant cette formule, en la modifiant, que ces essais étaient tentés (mélange oléo-balsamique).

Le mode d'expérimentation est le même que celui décrit ci-dessus :

PREMIÈRE ÉPREUVE AU SUC GASTRIQUE

Les petits ballons mis à l'étuve sont au nombre de 35. Tous contiennent des pilules enveloppées avec la même formule : un si grand nombre de ballons pour une seule formule trouve sa raison d'être dans cette considération que si ces pilules se comportent bien en grande majorité aux deux épreuves elles sont kératinisées comme il convient, car il faut tenir compte d'une défectuosité toujours possible dans la fabrication ou dans le séchage, lorsqu'on pratique un essai sans avoir un mode opératoire consacré par une longue expérience.

Afin de rendre plus évident le résultat de l'épreuve, ces trente-cinq ballons contenaient tous des pilules dont le médicament était le bleu de méthylène. Par la coloration de bleu intense que ce corps donne au liquide avec lequel il est mis en contact, il est facile de voir si l'enrobage est attaqué à la première ou à la deuxième épreuve ou bien ni à l'une ni à l'autre. C'était un perfectionnement d'une certaine importance sur la méthode expérimentale de Unna qui ne mettait pas sous son enveloppe kératinisée un principe colorant. En négligeant cette précaution, il ne pouvait juger d'une altération légère de l'enveloppe, ou du moins il n'était pas averti du moment précis où pouvait se produire cette altération.

A la première épreuve, tous ces ballons ont conservé

leurs pilules intactes puisque le liquide est resté une heure et quart à l'étuve sans aucune coloration.

Une seule exception à mentionner. Encore la coloration de ce ballon s'est-elle produite tout à fait à la fin de la première épreuve.

DEUXIÈME ÉPREUVE AU SUC INTESTINAL.

A la deuxième épreuve les trente-quatre autres ballons qui restent ont montré dans le liquide intestinal qu'ils renfermaient une forte coloration de bleu de méthylène après moins d'une demi-heure de contact. L'enrobage de leurs pilules qui avait résisté à l'action digestive du suc gastrique a donc cédé son contenu dans le liquide intestinal.

Cette formule de kératinisation est donc bonne et résout le problème cherché.

Ces résultats ont reçu une nouvelle confirmation par les expériences pratiquées sur différents animaux.

Nous les relatons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE V

EXPÉRIENCES FAITES SUR LES ANIMAUX POUR DÉMONTRER
QUE CET ENROBAGE NOUVEAU RESTE INTACT DANS L'ES-
TOMAC ET QU'IL SE DÉSAGRÈGE DANS L'INTESTIN. —

ESSAIS PRATIQUES AU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING,
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON.

1^o Essais sur des chiens.

Au 18 janvier, trois chiens étaient amenés au laboratoire de M. Arloing à l'École vétérinaire, pour y subir des expériences capables de démontrer comment les pilules kératinisées se comportent dans l'estomac et l'intestin grêle du chien.

Nous tenons à faire remarquer que pour les expériences faites sur les animaux d'abord, puis dans les essais que des personnes ont bien voulu faire sur elles-mêmes, également dans les cas d'analyse des urines ou du chimisme stomacal des malades, ce n'est plus avec le bleu de méthylène comme médicament placé à l'intérieur que les pilules ont été faites mais avec le salicylate de soude. Ce dernier corps (le salicylate) donne des réactions très sensibles et même intenses avec le perchlorure de fer en solution. En outre cette réaction est très facile à obtenir par simple contact.

Au contraire, le bleu de méthylène qui passe dans l'estomac, puis de là dans les reins pour arriver dans l'urine est très difficile à déceler. Il faut plusieurs opérations

d'analyse pour révéler sa présence et parfois ces opérations nécessitent une grande perte de temps. Si le bleu de méthylène est injecté sous la peau, c'est tout différent. Par injection sous-cutanée, il donne aux urines une coloration rapide de bleu intense. Nous avons constaté ces difficultés de rechercher du bleu de méthylène dans les urines par des essais pratiqués depuis le 18 novembre 1901 jusqu'à fin février 1902.

Les expériences suivantes pratiquées avec le salicylate de soude sont beaucoup plus nettes.

Premier chien. — Le premier chien amené au laboratoire est de taille moyenne, robe fauve, longs poils. C'est un chien hargneux, méchant; le garçon, pour le prendre au chenil et l'amener au laboratoire, le saisit avec les pinces Galland. C'est ainsi qu'il est traîné à la salle d'expériences où deux aides, sans enlever les pinces, lui mettent une muselière spéciale capable de tenir la gueule ouverte.

Trois pilules sont déposées sur l'arrière de la langue. En y faisant couler un peu d'eau pour provoquer les mouvements de déglutition, les trois pilules sont avalées.

L'animal n'est pas à jeun, il a pris un peu de soupe au chenil. Il est donc dans les conditions normales pour le bon fonctionnement de l'estomac.

Suivant les indications de M. le professeur Arloing, après une heure d'attente, un étudiant vétérinaire injecte à l'animal 5 centigrammes d'apomorphine afin de provoquer des vomissements. Dix minutes après, la première injection n'ayant pas donné de résultat, une deuxième est pratiquée, puis une troisième. L'animal

paraît incommodé, fait des efforts, mais le vomissement ne se produit pas. Ce chien est alors sacrifié et le contenu de son estomac vérifié et analysé.

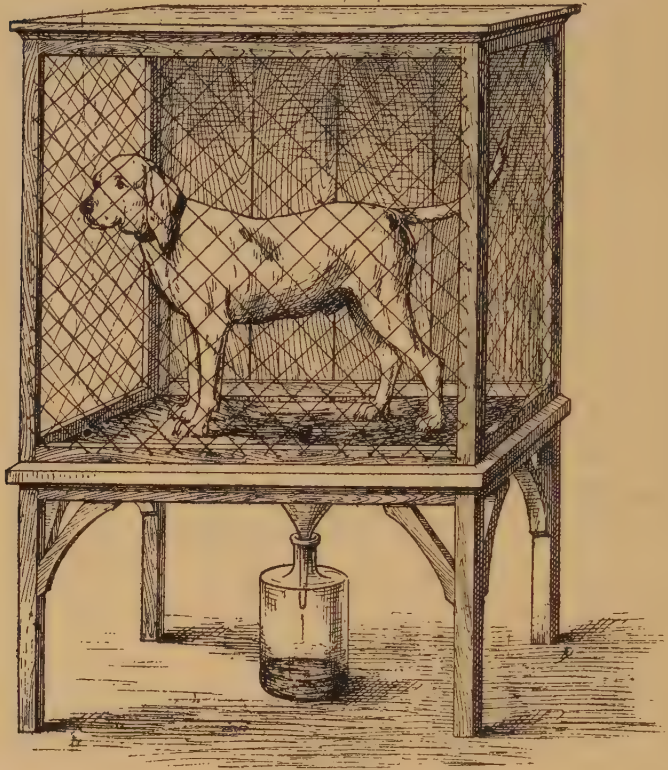
RÉSULTAT : Dans son estomac on trouve les pilules ramollies, gonflées, mais l'enveloppe n'a pas cédé une parcelle du médicament, puisque la réaction du perchlorure de fer avec le salicylate n'apparaît pas du tout dans le liquide stomacal.

2^e Chien. — Le deuxième chien amené au laboratoire est un animal très doux, de taille moyenne, un chien de chasse. Il n'a pas mangé, car il était destiné à une autre expérience qu'il subira un autre jour. On lui donne environ 100 grammes de soupe et trois pilules kératinisées qu'on lui fait avaler avec les précautions signalées plus haut pour le premier chien. Une heure après il reçoit deux injections de 5 centigrammes d'apomorphine. L'animal vomit à différentes reprises. Ce produit est jeté sur un filtre et lavé à l'eau distillée. Ce liquide passé à travers le filtre est essayé à différentes reprises. A aucun moment n'apparaît la présence du salicylate de soude, présence recherchée par quelques gouttes de solution au perchlorure de fer.

RÉSULTAT : Pour ce deuxième chien comme pour le premier, la digestion de l'enveloppe des pilules ne s'est donc pas faite dans l'estomac, cette enveloppe n'a laissé échapper aucune parcelle de son contenu, sinon la coloration violette aurait apparu avec le perchlorure de fer.

3^e Chien. — Ce troisième chien amené est de taille un peu au-dessous de la moyenne, noir, poils ras, docile. On lui fait avaler trois pilules également, mais au lieu

de le faire vomir, par injection d'apomorphine, il est tout simplement placé dans une cage grillagée. Le plancher de sa cage est disposé de façon à ce que l'urine



Cage servant à l'École vétérinaire à recueillir l'urine des animaux sur lesquels on fait une expérience.

Essai sur un chien des pilules kératinisées, formule de Unna de Hambourg, modifiée.

vienne s'écouler entièrement par un trou placé au point le plus déclive.

Ci-dessus l'animal est représenté dans sa cage à plancher spécial.

L'animal mis en cage à neuf heures du matin y est resté toute la journée. On lui a donné sa ration habituelle de nourriture. L'urine recueillie du jour et de la nuit nous a été apportée le lendemain matin par les soins du garçon de laboratoire de M. Arloing.

À l'analyse une seule goutte de solution ferrochlorique mêlée à l'urine donne une teinte violette, signe manifeste de la présence de l'acide salicylique. Quelques gouttes de perchlorure de fer ajoutées en plus font apparaître un liquide violet foncé.

La présence de l'acide salicylique est donc certaine dans l'urine du troisième chien, lequel avait avalé, comme ses congénères trois pilules kératinisées à base de salicylate de soude.

RÉSULTAT : Ces essais se corroborent entre eux : dans les deux premiers, l'estomac n'a pas digéré l'enveloppe kératinisée de ces pilules puisque nous ne trouvons aucune trace d'acide salicylique dans le liquide stomacal analysé. Dans le troisième essai, sa présence est certaine dans les urines, c'est donc que l'enrobage a livré à la digestion intestinale seulement son contenu médicamenteux.

Les expériences tentées sur ces trois chiens, confirment celles faites au laboratoire, la formule nouvelle de kératinisation ne se désagrège pas dans l'estomac, mais dans l'intestin. C'est là qu'elle met en liberté le principe actif ou médicamenteux.

ESSAIS SUR LES LAPINS

Les essais pratiqués le 25 janvier sur les lapins ont

été faits d'une façon semblable à ceux que nous venons de décrire.

Deux lapins sont pris pour ces expériences. A chacun d'eux nous faisons avaler trois pilules kératinisées toujours de la même formule. Cette opération a lieu avec toutes les précautions que nous avons signalées pour les chiens. Nous nous assurons en outre que les pilules sont bien avalées et qu'elles ne sont pas rendues par aucun des deux animaux.

Le premier lapin est après cela replacé dans une caisse où il reste une heure. Il n'est pas à jeun. On lui a donné à manger sa ration journalière, afin que la digestion se fasse régulièrement.

Après une heure, on enlève l'animal de sa caisse, on s'assure que dans la caisse il n'y a aucune pilule qui aurait été rejetée. On le tue, on l'ouvre, on prend l'estomac que l'on déchire et que l'on vide. Le contenu de l'estomac est jeté sur un filtre et lavé à l'eau distillée au moyen d'une pipette.

RÉSULTAT : A différentes reprises nous prenons de ce liquide filtré, afin d'y chercher la réaction du perchlorure de fer avec l'acide salicylique.

A aucun moment, cette réaction ne s'est produite. Les pilules n'ont donc pas été digérées dans l'estomac puisqu'il ne renferme pas même des traces de salicylate de soude, traces qui seraient bien vite reconnues au moyen du perchlorure de fer en solution.

Le deuxième lapin a été placé dans une cage analogue à celle qui a servi au chien de l'expérience indiquée ci-dessus. Il reste dans cette cage pendant une demi-journée. L'urine est recueillie avec le même dispositif que pour le chien mis en cage.

RÉSULTAT : La petite quantité d'urine recueillie donne d'une façon très manifeste la réaction de l'acide salicylique en y versant une solution de perchlorure de fer liquide.

Nous pouvons donc conclure pour ces essais comme pour les précédents à la dissolution des pilules kératinisées dans l'intestin grêle seulement.

CHAPITRE VI

ESSAIS SUR L'HOMME DANS LE BUT DE CORROBORER LES
RÉSULTATS OBTENUS A L'ÉTUVE ET SUR LES ANIMAUX.

Nous avons pu, grâce à l'obligeance et à la bonne volonté de plusieurs malades, poursuivre sur l'homme les essais que nous n'avions entrepris jusque là que sur des animaux.

Nous avons procédé de la façon suivante :

Nous nous sommes servi exclusivement de pilules kératinisées d'après notre méthode et contenant du salicylate de soude. Celui-ci, en effet, comme nous l'avons déjà dit, est très facilement décelable dans le suc gastrique et dans les urines. Ces pilules étaient administrées en même temps qu'un repas d'épreuve ordinaire. Au bout d'une heure, on retirait à l'aide de la pompe, le contenu stomacal soumis immédiatement à l'analyse. Les urines recueillies avant l'expérience étaient éprouvées au perchlorure de fer pour montrer qu'elles ne contenaient pas trace d'acide salicylique. Après l'ingestion des pilules, on recueillait les urines émises pendant vingt-quatre heures, afin d'y rechercher l'acide salicylique par le procédé que nous venons d'indiquer.

Le contenu stomacal et les urines ont été analysés au laboratoire de M. le professeur Bondet par M. Capitain, chef du service d'analyse chimique.

Ces essais sont au nombre de sept.

Dans cinq cas, la réponse du laboratoire était la même :

Le liquide stomacal, ramené par la pompe une heure après le repas d'épreuve, contenait des matières dans lesquelles il était impossible de déceler l'acide salicylique. Les urines récoltées à partir d'une heure après l'absorption de la pilule accusaient très nettement la présence de cet acide, c'est-à-dire qu'au contact de quelques gouttes de perchlorure de fer, elles devenaient d'un violet intense.

Dans deux cas, les résultats ont été différents, dans l'un le contenu stomacal renfermait de l'acide salicylique, dans l'autre il n'a pas été possible de déceler ce dernier dans les urines.

Ces contradictions peuvent s'expliquer. Pour le premier cas il est possible que le malade ne sachant pas au juste ce que l'on attendait de lui ait mâché légèrement la pilule et détruit ainsi l'enveloppe protectrice.

Dans le deuxième cas, il s'agissait peut-être de malades dont la perméabilité rénale était retardée. Il est à croire que l'on aurait retrouvé l'acide salicylique si les urines avaient été recueillies et analysées un peu plus tard. D'ailleurs, chez les animaux et en particulier chez les chiens où l'expérimentation était en quelque sorte plus rigoureuse à cause de la précision des instruments dont on se servait et des précautions prises dans le laboratoire de M. Arloing, nous n'avons pas eu à enregistrer de mécomptes.

En outre des essais pratiqués sur l'homme, essais qui viennent d'être mentionnés, nous devons à l'obligeance du Dr Lyonnet, médecin des hôpitaux, une

autre expérience pour laquelle M. Lyonnet lui-même a bien voulu faire les deux vérifications.

Cr., Jean-Claude, âgé de 39 ans, exerçant la profession de garçon de café, entre le 26 décembre dans le service du Dr Lyonnet, à l'Antiquaille, salle Saint-Pierre, n° 9.

Antécédents héréditaires : Rien à signaler qui mérite d'être retenu.

Antécédents personnels : Ce malade a toujours eu jusqu'à ces derniers temps, une bonne santé. Il a eu une fièvre typhoïde à l'âge de 21 ans. Soigné à l'hôpital pour cette fièvre, il n'en a gardé aucune complication.

Il est atteint d'alcoolisme marqué. Il en a tous les symptômes. La cause qui le fait entrer à l'hôpital, c'est qu'il éprouve des troubles gastriques assez douloureux.

Ces troubles ont commencé depuis un an à peu près.

Il ressent de vives douleurs au creux épigastrique quelque temps après le repas. Les douleurs qui, au début étaient supportables, se sont aggravées depuis quelque temps, il y a une sixaine de mois. C'est alors que des vomissements se sont produits et ont augmenté de fréquence jusqu'à son entrée à l'hôpital.

Le malade est très amaigri. Cependant au palper on n'éprouve pas la sensation de tumeur.

Quelques jours après son entrée à l'hôpital, on lui fait avaler le matin à dix heures, quatre pilules kératini-sées contenant chacune 10 centigrammes de salicylate de soude, puis un peu d'eau.

Une heure après, on pratique un lavage d'estomac.

Le liquide retiré est mis de côté. On le filtre avec

soin et en le mettant au contact de quelques gouttes de perchlorure de fer on n'obtient pas la réaction caractéristique violette. Cette opération recommencée plusieurs fois pour déceler l'acide salicylique, montre à chaque reprise l'absence complète du salicylate de soude dans tout le liquide filtré.

Les pilules n'ont donc pas été attaquées par le suc gastrique.

L'épreuve des urines est faite avec le soin le plus minutieux. Le Dr Lyonnet nous en indique les détails et le dispositif.

Afin de déceler les plus petites traces d'acide salicylique ayant passé par les reins, deux verres à pied sont en présence, l'un contient les urines du malade dont il s'agit, l'autre un liquide quelconque dont la coloration et la teinte se rapprochent très sensiblement de l'aspect du premier verre. De cette façon, dans le premier verre rempli d'urine, le moindre changement de teinte par addition de quelques gouttes de perchlorure de fer sera aussitôt apprécié.

Mais cette précaution n'est pas nécessaire. Aux premières gouttes de perchlorure de fer tombées dans l'urine de ce malade, celle-ci prend une teinte violet foncé.

Les pilules inaltérées dans l'estomac ont donc cédé leur contenu dans l'intestin.

CHAPITRE VII

INDICATIONS CLINIQUES GÉNÉRALES DES MÉDICAMENTS ET DES CAS OÙ IL EST UTILE ET PARFOIS MÊME INDISPEN- SABLE DE SE SERVIR DE LA MÉDICATION KÉRATINISÉE.

De toutes les méthodes employées en thérapeutique, ayant pour but de faire pénétrer des médicaments dans l'organisme, celle qui utilise la voie buccale et par là même la partie supérieure du tube digestif, est, sans conteste, la plus fréquemment suivie.

Elle a toujours pour objet évident de faciliter l'absorption du médicament, mais elle peut, en outre, se proposer d'agir d'une façon topique sur telle ou telle portion du tractus digestif.

En ce qui concerne l'absorption, la physiologie semble avoir établi nettement qu'elle se fait bien peu dans les premières portions de l'appareil digestif. Les remèdes aussi bien d'ailleurs que les aliments traversent avec la plus grande rapidité cette première partie des voies digestives. Il est certain que tout ce qui est pilule ou cachet, a besoin d'un séjour assez prolongé dans un milieu convenable pour se rompre ou même se dissoudre et par là livrer son contenu médicamenteux. La cavité stomacale avec ses dimensions, avec les mouvements dont ses parois sont animées, avec aussi la stagnation temporaire des liquides qu'elle contient, paraît réaliser les conditions les plus favorables à une grande absorption. Il n'en est rien

cependant. Cette fonction est réservée, sinon pour une part exclusive, du moins en très grande partie à l'intestin grêle.

La présence de villosités, jointe à la mobilité extrême de cet organe, à ses nombreuses circonvolutions, à la richesse de son appareil lymphoïde, font de lui l'appareil absorbant par excellence. L'absorption est la fonction majeure de son épithélium à plateau strié. C'est pour cela qu'on l'a comparé, avec quelque raison, à un vaste alambic sur les parois duquel se déposent, puis se distillent par fractions, petites et multiples, les produits de la digestion dès qu'ils sont élaborés.

A côté de la nécessité première de leur absorption, l'action topique des médicaments passe au second plan. On peut cependant affirmer que cette action topique a rarement, pour champ et pour objet, la muqueuse stomacale.

Si nous faisons abstraction du bicarbonate de soude, de l'acide chlorhydrique, des vomitifs et de quelques autres produits dont l'administration vise particulièrement l'estomac, longue est la liste des remèdes pour lesquels la cavité n'est qu'un lieu de passage, une traversée inévitable.

Or, et c'est là le point essentiel, cette traversée n'est pas seulement inutile, elle est le plus souvent nuisible, soit parce qu'elle trouble en plusieurs manières les actes digestifs, soit parce qu'elle affaiblit ou empêche de prolonger l'action du médicament.

Les inconvénients de la mise en liberté du médicament dans l'estomac, sont longs à énumérer.

C'est parfois une simple affaire de goût : on sait

combien la bouche est incommodée par l'odeur alliagée que lui communiquent les préparations au cacodylate, par la saveur métallique particulièrement désagréable des sels de mercure, par les renvois pénibles des composés de créosote et de goudron. Et nous ne parlons que pour mémoire de tous les médicaments qui, par suite de prédispositions individuelles, offensent le goût de certains malades.

Si nous laissons de côté la question de goût, question très importante cependant, il existe certains produits qui ont sur la muqueuse gastrique une action irritante bien manifeste. Exemple : l'arsenic, l'acide salicylique, la créosote, le bichlorure mercurique, le phosphore, etc. Ils peuvent provoquer des phénomènes douloureux, des vomissements et altérer suffisamment les sucs gastriques pour leur faire perdre leurs propriétés essentielles. Et pourtant chez les malades, plus spécialement chez une catégorie de malades, il faut veiller avant tout à l'intégrité des fonctions digestives. Celles-ci, dans leur ensemble, constituent un cycle, une série de chaînons étroitement solidaires les uns des autres. Il suffit que l'un fasse défaut pour que tout l'appareil chancelle. Ce sont des points sur lesquels Paulow, Mette (Saint-Petersbourg), Popielski, ont attiré l'attention et qu'ils ont précisés.

Ils ont démontré, par des preuves à l'appui, la nécessité absolue d'avoir dans le duodenum la présence d'un liquide acide en quantité et en qualité suffisantes pour provoquer la sécrétion gastrique du suc pancréatique.

Claude Bernard avait jadis fixé l'intérêt des physio-

logistes sur ce point, par l'expérience bien connue de *la baguette acide*.

Wertheimer et Lepage (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, de 1902), ont confirmé ces faits et les ont interprétés par l'action d'un réflexe qui passerait dans les ganglions lymphatiques ou dans les petits ganglions intrapariétaux. Ce réflexe persiste, en effet, même après l'ablation de la moelle.

Paulow et Chepovalnikoff ont également montré que le suc pancréatique d'un animal à jeun offre un pouvoir digestif bien affaibli, mais, que ce pouvoir s'accroît dans des proportions considérables par le mélange du suc pancréatique au suc intestinal.

Delezenne, qui a confirmé le fait (Société de biologie, année 1901), a donné de cette action combinée, sinon une explication exacte, du moins une interprétation assez heureuse, quand il dit que tout ce se passe, comme s'il y avait une sorte de mordancage de la fibrine par l'entérokynase qui prépare le travail du suc pancréatique.

Ces exemples, et nous pourrions les multiplier, nous prouvent que les différents temps de la digestion ne sont pas indépendants les uns des autres. Le trouble de l'un d'eux aura des retentissements éloignés sur les fonctions de l'autre.

L'estomac constitue pour le bol alimentaire un des premiers et des plus importants relais. C'est dire qu'il mérite d'être ménagé. Il doit l'être non seulement lorsqu'il est malade mais même lorsqu'il est sain.

La conservation ou la disparition des fonctions digestives et stomacales surtout, représentent des élé-

ments de pronostic d'une haute valeur. Apporter des preuves à l'appui de cette affirmation, est facile. Ne sait-on pas quel rôle primordial est accordé à l'alimentation dans la thérapeutique de la tuberculose ? Tous les cliniciens sont de cet avis et insistent sur la nécessité d'une bonne alimentation. Péter avait coutume de dire : « Entourez de soins pieux, l'estomac de vos tuberculeux. »

Malheureusement, ces précautions sont trop souvent incompatibles avec l'administration de certains médicaments dont les tuberculeux pourraient retirer les plus grands services. Nous avons en vue la créosote, la lécithine, l'arsenic et surtout le cacodylate de soude.

Nous rapportons, plus loin, plusieurs observations pour lesquelles l'usage de la lécithine a dû être suspendu à cause des troubles digestifs qu'elle provoquait, troubles bien regrettables chez des malades qui, d'une part, avaient le plus grand besoin de toniques et de stimulants de l'appétit et qui, d'autre part, auraient pu recouvrer la santé par une forte et copieuse alimentation.

Le cacodylate de soude qui a fait l'objet d'une étude spéciale de la part d'Armand Gauthier et de M. le professeur Renaut produit, lorsqu'il est ingéré par la voie stomacale, des renvois alliacés, de la diarrhée, des vomissements. On lui a même imputé (du reste à tort) de provoquer parfois de l'albuminurie ¹.

Aussi M. le professeur Renaut l'ordonne-t-il en injections intra-rectales.

1. Voir à ce sujet la thèse inaugurale de Charasse (thèse de Lyon 1900).

Il en est de même de l'arrhénal ou nouveau cacodylate récemment entré dans la thérapeutique.

Ce que nous venons de dire pour les tuberculeux et le cacodylate, nous pourrions le répéter à propos des chlorotiques et de la médication ferrugineuse. Hayem insiste sur ce point : « Soignez, dit-il, l'estomac des chlorotiques avant de leur donner du fer ; administrer d'emblée des préparations ferrugineuses, c'est courir à un échec presque certain. »

Nombreux sont les cas, et nous en rapportons plusieurs où le fer introduit dans l'estomac n'a pu être supporté sous aucune de ses formes. Mais si l'on a pris soin, comme pour la lécithine, comme pour le cacodylate et la créosote, de le mettre en liberté seulement dans l'intestin, on a aussitôt vu disparaître tous ces inconvénients.

C'est donc à ces indications précises et de haute importance, comme on le voit, que peut répondre la médication kératinisée.

Il y a plus encore. Assurément il paraît banal de dire que les médicaments sont administrés dans le but de produire leur maximum d'effet curatif ! Et cependant force est bien de constater que l'intervention du suc gastrique fait perdre à plusieurs leurs propriétés essentielles et amoindrit considérablement leur action.

Tel est le cas des alcalis, du sulfure de calcium, du sulfure de fer et de la trypsine ou pancréatine.

A quoi bon encombrer l'organisme de produits qui, sans être nuisibles peut-être, sont du moins à peu près complètement inutiles ?

Pour un certain nombre d'entre eux, il est vrai,

l'administration par la voie rectale peut obvier aux divers inconvénients dont nous venons de parler. Mais la chose n'est pas toujours facile à faire accepter aux malades. Et s'ils s'y résignent pendant quelques temps, bien vite ils se lassent et abandonnent le traitement. En outre le médecin n'a jamais la certitude que le médicament a été complètement absorbé.

Pour résumer il y a dans l'application de cette méthode, l'administration des médicaments par la voie rectale, des difficultés, des incertitudes et souvent même des impossibilités.

La conclusion qui s'impose, tirée des considérations que nous venons de développer est celle-ci : Mis de côté et à part les médicaments qui visent spécialement l'estomac et qui doivent avoir sur la muqueuse de ce dernier une action topique, tous les autres devraient être transportés directement et mis en liberté dans l'intestin qui est le siège principal de l'absorption.

Cependant nous nous garderons de toute exagération. Il faut convenir qu'un assez grand nombre de remèdes, à cause de leur volume, de leur quantité, doivent être introduits sans préparation analogue à celle que nous venons de décrire. Ils ne sont pas susceptibles d'être réduits en masse pilulaire et d'être amenés à la dimension de petites pilules.

Mais autant que possible il faut soustraire à l'action du suc gastrique et par conséquent kératiniser :

1° les médicaments qui fatiguent l'estomac ou troublent la digestion, surtout ceux dont l'usage doit être longtemps continué. De ce nombre sont l'arsenic, les composés cacodyliques, les composés de fer, de soude

et de strychnine, etc., l'arrhénal, le copahu, les préparations hydrargyriques. Ces composés irritent la muqueuse stomacale par un contact prolongé, tandis que d'autres comme le sublimé, l'acide tannique ou tanin, le nitrate d'argent contrarient une bonne digestion par combinaison avec la pepsine et la formation de précipités insolubles.

2° Ceux que rend inactifs ou que décompose le suc gastrique, tels sont le sulfure de fer, le sulfure de calcium, la trypsine.

3° Enfin ceux qui doivent agir d'une façon élective prédominante et avec leur maximum de concentration sur l'intestin.

CHAPITRE VIII

OBSERVATIONS EMPRUNTÉES A UNNA

Unna rapporte d'abord des observations communiquées par Prochowinck. Ces observations ont trait à deux séries de malades.

Dans la première série, il s'agissait de trois malades qui ne pouvaient supporter le fer sous aucune forme. Deux de ces malades souffraient de rétroflexion ancienne associée à de la métrite, la troisième, d'un fibrome interstitiel occasionnant de très nombreux désordres. Les deux premières malades étaient, en même temps, obstinément constipées. Les pilules iliaques leur furent administrées suivant la formule :

Liqueur ferrugineuse, une goutte.

Extrait de rhubarbe, 0,40 centigr. par pilule.

Ces pilules furent données au nombre de deux, puis de trois, quatre par jour ; la troisième malade reçut seulement trois fois par jour une goutte de liqueur ferrugineuse. Toutes trois supportèrent très bien le fer pris sous cette forme et en éprouvèrent une amélioration notable.

La deuxième série comprenait cinq malades dont quatre ne pouvaient supporter les préparations ferrugineuses et la cinquième les préparations à base d'acide

chlorhydrique. Les pilules iliaques leur permirent de prendre sans inconvénient ces médicaments.

Prochowinck avoue cependant que, dans trois cas, il a eu des succès, une fois avec le fer, une fois avec l'acide chlorhydrique, et dans le troisième cas, avec des pilules à ferro-rhubarbe (les malades, femmes, ne supportaient pas plus ces pilules, dit-il, qu'aucune autre forme de ces médicaments ¹).

OBSERVATION I

Il s'agissait d'une dame de 50 ans, souffrant depuis vingt ans d'hystérie et d'anémie excessives auxquelles vinrent s'ajouter des malaises stomacaux; la malade pouvait à peine s'alimenter, et, à plus forte raison, ne pouvait prendre aucun médicament sans éprouver une aggravation subite de ces malaises. Après quatre tentatives infructueuses, elle reçut de la quinine et du fer sous forme de pilules kératinisées, lesquelles furent très bien supportées et amenèrent une amélioration notable de l'état général et local.

OBSERVATION II

Un jeune homme de 19 ans fut, peu après sa naissance, opéré d'un rétrécissement de l'anus, après quoi la communication persista entre le rectum et la vessie. Comme les matières en s'amasant passaient par l'urètre, on en vint à provoquer très régulièrement les selles, pendant des années, par l'emploi des remèdes les plus divers, mais l'accoutumance finit par devenir telle que les

1. Nous reproduisons ci-dessous, très fidèlement, l'annotation dont Unna fait suivre le compte rendu de ces trois succès :

« Il ne semble pas hors de propos de penser que ces trois cas « étaient du genre de ceux que j'ai mentionnés plus haut, réagissant « comme le réactif le plus délicat au sujet de pilules qui ne sont pas « préparées avec les soins les plus recherchés. »

(Fortschritte der Medicin-Unna.)

purgatifs les plus énergiques paraissaient sans effet. Grâce aux pilules kératinisées, on parvint à donner, d'une façon durable, aux selles, la constitution nécessaire à leur facile écoulement; bien plus encore, on provoqua l'activité depuis longtemps paralysée du colon.

OBSERVATION III

M^{lle} J. B., 45 ans, souffrait depuis des années d'une bronchite chronique avec dilatation des bronches. Copieux vomissements et bronchorrhée abondante. Pendant longtemps, les toniques et les balsamiques les plus divers lui furent administrés, soit en préparation, soit en inhalation, sans succès. Unna ordonna alors des pilules iliaques créosotées, au nombre de quatre et six par jour. Au bout de quelques semaines, les vomissements avaient presque complètement disparu.

A propos de cette observation, Unna fait remarquer qu'il a employé, avec des résultats très satisfaisants, les pilules iliaques créosotées chez des phtisiques présentant des vomissements abondants et des hémoptysies.

OBSERVATION IV

Chez une dame de 40 ans, très anémique du fait d'hématuries qui duraient depuis longtemps et que n'avait améliorée aucun médicament, l'ergotine en particulier, le fer ne donnait aucun résultat. Les pilules iliaques au perchlorure de fer, administrées d'une façon ininterrompue pendant plusieurs semaines, firent cesser définitivement ces hématuries.

OBSERVATION V

Un homme de 62 ans se présente, porteur d'adénite cervicale chronique, entourant comme d'un collier la mâchoire infé-

rieure. Il portait également des tumeurs lymphatiques dans les régions inguinales. La liqueur de Fowler lui fut prescrite par dose croissante, mais il dut la cesser, fatigué par des troubles dyspeptiques. Ce fut alors qu'on lui administra des pilules kératinisées à l'acide arsénieux, elles furent prises d'une façon continue, sans troubles stomacaux, et furent parfaitement supportées.

OBSERVATION VI

Il s'agissait d'une malade traitée cinq ans auparavant par Unna, pour une exfoliation aréolée de la langue. Au moment où il la vit, les malaises-consistaient en perte d'appétit, oppression après le repas, douleur dans la région supérieure de l'abdomen, en même temps que constipation habituelle. La langue n'était pas chargée, mais présentait par place une exfoliation marquée. Un premier traitement au soufre avait amené une amélioration légère; dans la suite, les lésions revinrent à leurs formes primitives et une dyspepsie persistante se surajouta, aggravant ainsi l'état de la malade. Unna ordonna les pilules suivantes kératinisées :

Acide muriatique concentré.....	2 grammes.
Extrait de belladone.....	0,06 centigr.
Extrait alc. de strychnine.....	0,20 —
Pour 20 pilules. Matin et soir, une pilule.	

Au bout de deux jours, non seulement les douleurs abdominales avaient disparu, l'appétit était revenu, mais, à la grande surprise de Unna ainsi qu'à celle de la malade, la langue, pour la première fois, était redevenue normale. Le traitement ayant été supprimé, au bout de quelques semaines l'exfoliation de la langue réapparut encore pour disparaître quand on reprit l'usage des pilules.

OBSERVATION VII

Demoiselle, soignée deux ans auparavant pour une roséole assez étendue et qui présentait, à côté d'une récurrence circonscrite sur les deux joues, un état de grande surexcitation nerveuse avec

trouble gastrique consistant en renvois continuels, mauvais goût à la bouche, langue chargée. Unna prescrivit les mêmes pilules que dans l'observation précédente. Après l'ingestion de quatre-vingts pilules environ, tous les symptômes digestifs avaient disparu en même temps que la petite récidive de roséole.

Les phénomènes nerveux furent calmés par un traitement hydrothérapique.

OBSERVATION VIII

M^{lle} N., 20 ans, consulte le 13 janvier 1885, pour des maux d'estomac. Depuis plusieurs mois, elle se plaint de sensations douloureuses dans la région épigastrique et ne peut supporter, en fait d'aliment, que la viande et le lait pris en très petite quantité. Le pain, le café, le thé, le vin, la bière, les pommes de terre, les légumes sont interdits. Constipation ; sommeil mauvais. La plupart des médicaments ont été essayés sans succès. Unna lui prescrivit alors, sous forme de pilules kératinisées, de l'extrait de belladone et de l'extrait de strychnine, parties égales. Trois jours après, les douleurs avaient cessé, la malade pouvait prendre du café, du pain et des légumes. A la fin de février, tous les malaises stomacaux avaient disparu. Le pain noir et la bière étaient tolérés comme à l'époque de santé.

OBSERVATION IX

(Tuberculose pulmonaire avec poussée de bronchite aiguë prédominante aux bases. — Hôtel-Dieu, salle 2^e, femmes. Entrée le 30 octobre 1901, service du docteur Leclerc).

F. R., Marie, 23 ans, née à Romans, réglée à 18 ans, et toujours régulièrement. Actuellement enceinte de 7 mois, rougeole à 17 ans ; fièvre typhoïde à 18 ans à la suite de laquelle la malade a gardé une surdité à peu près guérie aujourd'hui.

A 18 ans commencèrent à se manifester des symptômes pulmonaires consistant en oppression et accès de toux, jamais d'hémoptysies. Pendant les mois d'été la malade va mieux, mais rechute ordinairement en hiver.

Depuis le début de sa grossesse les symptômes pulmonaires se sont accentués, la toux est plus forte et une expectoration légère s'est manifestée, l'amaigrissement est notable, la grossesse paraît normale à l'auscultation. Le sommet gauche présente une respiration rude avec quelques râles dans l'expiration. L'expectoration est légèrement purulente, les bacilles de Koch ont été plusieurs fois recherchés sans succès. Le 25 novembre, M. Leclerc prescrit de la lécithine en pilules. La malade prend pendant quelques jours ce médicament, le suspend et le reprend de nouveau le 18 décembre. Elle se plaint de douleurs d'estomac, de sensation pénible dans la région gastrique. Elle attribue ses malaises à ces pilules et de fait ils sont améliorés par la suppression du médicament. M. Leclerc fait alors essayer à cette malade la lécithine en *pilules kératinisées*.

Après quelques jours de traitement avec ces dernières pilules la malade déclare n'en éprouver aucune gêne. Nous n'avons pas pris la courbe du poids, mais l'état général s'est manifestement amélioré, l'appétit est revenu, les digestions se font normalement. Cette malade a pris de ces pilules à la lécithine et kératinisées pendant plus d'un mois sans avoir été obligée de les suspendre un seul jour.

OBSERVATION X

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Lyonnet,
médecin des hôpitaux).

A. L. V., Louis, 23 ans, tailleur d'habit, entré le 27 décembre 1901, salle Saint-Pierre, n° 17, hôpital Saint-Pothin. Rien de particulier dans les antécédents héréditaires du malade. Dans ses antécédents personnels, on relève, en 1899, une pneumonie, à la suite de laquelle l'état de santé est resté précaire. A partir de cette époque le malade a toussé, maigri. Actuellement il se plaint de sueurs nocturnes. Depuis huit jours aggravation de l'état général : apparition d'hémoptysies qui décident le malade à entrer à l'hôpital. A l'auscultation on perçoit des craquements humides nombreux en avant et en arrière, au sommet du poumon gauche. Par le repos ces symptômes s'améliorent un peu, surtout en ce qui concerne les hémoptysies qui disparaissent bientôt. On donne au malade à l'intérieur une préparation au cacodylate de soude,

mais il se plaint de ne pouvoir supporter ce médicament et accuse à la gorge un goût très désagréable. On lui fait prendre alors des pilules de cacodylate de soude entourées de kératine. Les sensations désagréables éprouvées par le malade ont disparu. Au bout de quelques semaines pendant lesquelles cette médication a été continuée sans désagrément aucun, le malade quitte l'hôpital. Son état est très amélioré.

OBSERVATION XI

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Lyonnet, médecin des
hospitaux de Lyon).

Madame X..., couturière, 45 ans, est entrée depuis quelques mois à l'Antiquaille, service du Docteur Lyonnet.

Mariée depuis huit ans, cette malade a été contagionnée par son mari qui lui a communiqué une syphilis grave.

Elle a eu toute une série d'accidents spécifiques et, depuis près d'un an, elle présente au niveau des deux avant-bras des syphilitides ulcéreuses persistantes.

On lui prescrit dans le service à diverses reprises du mercure sous différentes formes et de l'iodure.

La malade supporte très mal ces deux médicaments. Elle se plaint surtout de son estomac.

Au mois de février 1902, on lui prescrit des pilules kératinisées qui renferment 0, 05 centigr. de protoïodure de mercure, une au milieu de chaque repas.

Les premières pilules nouvelles lui causent quelques légères douleurs intestinales, mais elle ne ressent plus aucun trouble gastrique. Le traitement est ainsi continué sans difficulté.

OBSERVATION XII

(Malade traitée en ville par M. le Dr Lyonnet).

D^{lle} C..., 18 ans, habite Lyon, rue B... — Antécédents héréditaires : mère vivante et se portant bien, père mort depuis une sixaine d'années d'une maladie de langueur (de phthisie, selon

toute apparence), un frère et une sœur plus âgés ont une bonne santé.

Antécédents personnels : Rougeole à 6 ans. Scarlatine à 12 ans. Très anémique depuis deux ans. Manque d'appétit et de forces. Elle tousse un peu en hiver mais n'a pas maigri. Elle supporte très mal à peu près tous les médicaments, le fer en particulier. On a essayé de le lui faire prendre sous différentes formes, mais elle n'a pas pu en continuer l'usage. Elle se plaint de douleurs d'estomac lorsqu'elle a ingéré une préparation ferrugineuse et ses digestions sont lentes et pénibles.

Vers le 22 février, le Dr Lyonnet lui prescrit des pilules kératinisées, contenant 10 centigrammes de protoxalate de fer, deux pilules par jour, une à chaque repas.

A partir de ce moment-là, le fer est très bien supporté. Elle ne se plaint plus de maux d'estomac et de digestion pénible. Elle va beaucoup mieux. Un peu de constipation survenue a été combattue par quelques laxatifs. Suivant toujours rigoureusement les conseils de son médecin, elle fait renouveler deux fois la prescription des pilules ferrugineuses kératinisées et continue pendant deux mois ce traitement dont elle se trouve fort bien.

OBSERVATION XIII

Tuberculose 2^e degré. Sommet gauche.

(Hôtel-Dieu de Lyon. — Service de M. le Docteur Leclerc).

M^{lle} J., Marie, âgée de 21 ans, née à Lyon, entre le 26 octobre 1901, salle Montazet, n° 3. — Elle entre à l'hôpital, dit-elle, parce qu'elle tousse beaucoup.

En effet les quintes de toux l'empêchent de dormir la nuit.

Elle s'est enrhumée au mois de mars dernier.

Son père se porte bien, sa mère est morte d'affection mal déterminée.

Vers dix ans, fièvre muqueuse. A cette époque elle n'avait pas d'appétit, elle était très anémique.

Vers dix-huit ans, elle se met brusquement à vomir aussitôt après ses repas. C'est pour guérir ces vomissements qu'elle est entrée l'année dernière à la salle des II^{es} femmes où on lui a fait des

lavages de l'estomac. Ces lavages ont eu un plein succès ; au bout de quatre mois de traitement, son état était très amélioré, elle a pu quitter l'Hôpital et se placer.

Après trois semaines, elle a recommencé à tousser et depuis elle ne cesse de tousser. Il lui arrive parfois de cracher quelques filets de sang.

Auscultation : matité au sommet gauche en arrière. Râles humides, sous-crépitants.

Au sommet droit, en arrière, submatité, respiration rude, retentissement de la voix : pectoriloquie.

En avant, respiration rude, quelques râles de bronchite. Au poumon gauche quelques frottements dans la hauteur et à la base.

Le cœur et le foie sont en bon état, pas d'albumine dans les urines.

Le chef de service, M. Leclerc prescrit la lécithine en pilules à partir du 13 novembre. A ce moment son poids était de 45 kilog. Les pilules sont prises à la pharmacie de l'hôpital, elles sont sans enrobage spécial.

Le 18 novembre, son poids est de 45 kilog. 400 gr.

Le 21 novembre, son poids était de 46 kilog. 200 gr.

A cette date du 21 novembre, la lécithine est suspendue, la malade se plaint en effet d'éprouver, une heure ou deux après l'ingestion de ces pilules, une sensation de pesanteur, de gêne et de *brûlures* au niveau de l'estomac.

Lorsqu'on lui demande de bien exprimer ce qu'elle ressent, elle insiste sur la sensation de brûlures très pénibles.

Au 9 décembre, son poids est descendu à 45 kilog. 900.

Au 16 décembre, son poids est descendu encore et n'est plus que de 45 kilog. 100.

Depuis le 21 novembre, elle ne prend plus de lécithine.

Au 16 décembre, elle prend la même dose qu'en novembre soit 30 centigrammes par jour, mais elle la prend en *pilules kératinisées*.

Ces nouvelles pilules sont très bien tolérées. L'appétit qui avait beaucoup diminué redevient bon et les forces paraissent augmenter.

Le 24 décembre le poids augmente et arrive à 46 kilog. 700.

Le 26 décembre son poids est de 46 kilog. 900

La malade dit qu'elle supporte très bien ces pilules de lécithine kératinisées. C'est à elle que la malade attribue son grand appétit, car elle a souvent faim, même la nuit.

Le 30 décembre, le poids est de 47 kilog. 300.

Enfin aux premiers jours de janvier elle atteint le poids de 47 kilog. 600.

Mais à ce moment une poussée fébrile se fait sentir : la malade maigrit un peu. Elle se plaint, en effet d'un point de côté.

Quelques jours après elle va mieux, elle recommence à prendre ses pilules kératinisées et ne cesse leur usage qu'après un mois et demi de traitement sans les suspendre un seul jour à cause de malaise.

OBSERVATION XIV

Bacillose pleuro-péritonéale.

(Hôtel-Dieu de Lyon. — Salle Montazet).

Br., Jeanne, 22 ans, née à Lorette, entrée le 24 novembre.

Antécédents héréditaires : père et mère bien portants. Deux frères et deux sœurs en bonne santé.

Antécédents personnels : Réglée à 16 ans. Vers 12 à 13 ans elle devint anémique. On lui fit suivre un traitement martial. Elle n'a eu ni hémoptysie, ni bronchite en hiver.

Mariée à dix-huit ans, elle a eu il y a trois ans, une fille bien portante, l'accouchement très laborieux a duré deux jours, mais s'est terminé sans intervention.

Après la délivrance, grosse hémorragie qui s'est arrêtée spontanément.

L'allaitement de son enfant a été difficile. Après quelques mois elle souffrait du ventre au point de ne pouvoir le toucher.

Actuellement la malade est pâle, anémique ; les muqueuses sont décolorées. Depuis quinze jours les douleurs du ventre sont vives et plus continues. Elle est obligée de garder le lit.

Ventre gros mais étalé, ascite remontant sur la ligne médiane jusqu'à l'ombilic et sur les flancs beaucoup plus haut.

Pas de gâteau péritonéal. Le foie déborde légèrement. Elle a eu trois vomissements il y a quinze jours. Elle a une constipation assez tenace mais la digestion chez elle est assez bonne.

Aux poumons, signes incertains. Cœur un peu dévié.

Le 9 décembre, la lécithine lui est prescrite. La malade en prend 30 centigrammes par jour, pilules ordinaires de lécithine.

Au 13 décembre, elle se plaint que l'estomac lui fait mal qu'elle éprouve une sorte de cuisson vers le creux épigastrique. Elle montre l'endroit en disant que c'est là que ces pilules *la brûlent* selon son expression.

Cependant l'appétit a augmenté et il lui semble que les forces lui reviennent.

Au 14 décembre, on suspend l'administration de la lécithine.

La malade ne se plaint plus de ces sensations pénibles de cuissons depuis qu'elle a cessé l'usage de la lécithine.

Au 17 décembre, la malade reprend l'usage de la lécithine, mais cette fois-ci en pilules *kératinisées*.

L'appétit redevient excellent, la malade sent aussi ses forces augmenter. Elle mange bien et la digestion est excellente.

Le ventre diminue. Au 17, décembre son ventre mesurait 80 centimètres de pourtour.

Quatre jours après il mesurait seulement 75 centimètres.

Au 28 décembre le ventre a diminué très sensiblement, l'état général paraît bien meilleur.

Les pilules kératinisées sont très bien supportées et permettent d'administrer toujours la lécithine.

Ici nous n'avons pu prendre la courbe du poids du corps; car la diminution du poids du ventre compensait l'augmentation des autres parties du corps. De telle sorte qu'en se portant mieux, le ventre diminuait de poids et de capacité, tandis que cet état meilleur s'accusait par l'accroissement d'un embonpoint général pour tout le reste du corps.

Aux premiers jours de janvier, où nous laissons notre malade, son état est relativement bon et son affection en voie de guérison. Elle a continué jusqu'à cette époque les pilules kératinisées et sans interruption.

OBSERVATION XV

(Tuberculose au 1^{er} degré.)

M. C. S., 23 ans, étudiant en médecin, élève de Santé militaire.

Antécédents héréditaires : bons ; son père et sa mère se portent bien.

Antécédents personnels : Bonne santé jusqu'à l'âge de 21 ans. A partir de ce moment, il a senti ses forces diminuer, son appétit disparaître. Il a maigri visiblement. Il essaie de prendre de la lécithine, mais au bout de quelques jours, il ne peut plus la supporter.

C'est alors le 18 décembre qu'il apprend que, dans le service de M. Leclerc, quelques malades prennent ces pilules kératini-sées. Il demande de ces pilules et commence le traitement le 9 décembre 1901.

A cette date, il prend note de son poids qui était de 56 k. 700.

Après quelques jours, interrogé pour savoir comment il se trouve de ces pilules, il répond qu'elles sont bien tolérées et qu'elles paraissent lui réussir.

En effet, il se pèse de nouveau et atteint le poids de 57 k. 200.

Après une huitaine de jours, son poids a encore augmenté et se trouve de 57 k. 600 (23 décembre).

Il cesse le traitement pendant les vacances du jour de l'an pour le reprendre ensuite.

Après huit jours de médication reprise, son poids atteint 58 k. 900 grammes le 16 janvier.

OBSERVATION XVI

(Anémie prétuberculeuse.)

(Cette observation est due à l'obligeance de M. Agniel, interne des hôpitaux).

E.V., femme mariée, 26 ans, sans profession, habite Lyon.

Antécédents héréditaires : Sa mère est morte il y a une dizaine d'années, et est morte tuberculeuse. Sont également morts de la même affection une sœur et un frère de cette jeune femme.

Antécédents personnels : E. V. a toujours eu assez bonne santé. Elle vaque à son ménage et se surmène physiquement. Malgré cela, elle se porte assez bien.

Cependant elle accuse, depuis quelque temps, une diminution de forces notable. Le travail qu'elle fait lui pèse, elle est vite essoufflée et se voit contrainte à se reposer avant de se remettre à la peine.

Elle a parfois des palpitations de cœur pénibles.

Elle se plaint aussi de crampes d'estomac sans autres troubles digestifs. La diarrhée chez elle est fréquente et alterne avec la constipation.

Sa mine est celle d'une anémique : face un peu bouffie, décolorée, elle est plutôt atteinte de pseudo-anémie. On remarque aussi de légers symptômes de neurasthénie.

Enfin elle a maigri depuis quelque temps d'une façon remarquable d'après ses déclarations mêmes.

Cette malade commence le 4 janvier à prendre du cacodylate de soude en pilules kératinisées à la dose de 6 centigrammes par jour. Son poids à ce moment-là était de 52 kilog 200 grammes.

Au 18 janvier son poids est de 54 kilog. 100 grammes.

Au 22 janvier son poids est encore de 54 kilog. 500.

Au 29 janvier elle arrive au poids de 54 kilog. 800.

Enfin le 4 février elle atteint le poids de 55 kilog. 100.

Son appétit a rapidement augmenté à partir du jour où elle a pris ces pilules. Ses forces sont revenues. A la revoir après quelques semaines on reconnaît tout de suite qu'elle a gagné de l'embonpoint.

Pendant toute la durée de ce traitement elle a vaqué à ses occupations habituelles. Elle se trouvait forte et courageuse. Elle prenait pendant huit jours de ces pilules et les cessait pendant trois ou quatre jours pour recommencer ensuite.

Pendant toute la durée du traitement elle n'a éprouvé ni douleurs d'estomac, ni diarrhée, ni gêne de la digestion. Elle n'a eu aucun renvoi alliacé.

OBSERVATION XVII

Anémie du surmenage. — Hystéro-neurasthénie.

(Cette observation est due à l'obligeance de M. Agniel
Interne des Hôpitaux.)

J. D., sans profession, 23 ans, non mariée habite Lyon.

Antécédents héréditaires : Son père et sa mère se portent bien. Ses deux sœurs et son frère jouissent également d'une bonne santé.

Antécédents personnels : Elle n'a aucune marque de syphilis et affirme n'avoir jamais contracté maladie semblable. Mais l'hiver dernier elle eut une trachéo-bronchite d'origine grippale probablement. Elle n'a jamais eu d'hémoptysie. Elle est atteinte d'éthylisme léger et d'hystéro-neurasthénie.

C'est à cet éthylisme et à la neurasthénie qu'il faut attribuer ces sensations de brûlures au creux de l'estomac, de vertiges, de l'insomnie nocturne, un manque d'appétit et des symptômes d'hyperchlorhydrie vers cinq heures du soir. D'ailleurs, dit-elle, elle sent son estomac après dîner si elle n'est pas occupée, cependant elle n'a pas de renvoi.

Elle prend des pilules au cacodylate de soude kératinisées le 5 ou le 6 janvier et pendant 8 jours les supporte à merveille.

Elle en est elle-même surprise, elle qui ne pouvait supporter aucun médicament. Elle interrompt ces pilules pendant 8 jours et recommence à avaler trois, quatre pilules par jour, prenant ainsi 6 centigrammes par jour, ensuite 8 centigrammes. Elle n'éprouve ni douleurs d'estomac, ni sensation de brûlures, ni pesanteur après dîner.

Son appétit est maintenant bien satisfaisant. Ses forces lui paraissent plus que doublées et elle dort mieux la nuit.

Sans doute chez une hystérique comme cette malade, il faut accorder une grande part de ce succès à la persuasion. Cependant le mieux persiste et les douleurs qu'elle ressentait ont complètement disparu.

Voilà qui ne peut-être mis totalement sur le compte de la suggestion.

Après avoir pris encore encore une huitaine de jours ces pilules kératinisées, elle cesse de nouveau pour revenir encore au même traitement après ce temps de repos. Elle n'a jamais pris son poids, mais son embonpoint acquis pendant cette période de traitement est manifeste. Son teint est évidemment meilleur, et plus coloré. Elle respire un meilleur état de santé.

CONCLUSIONS

Il est possible, par la méthode de kératinisation indiquée dans cette thèse, d'obtenir une enveloppe de pilules médicamenteuses susceptible de se dissoudre facilement et promptement dans l'intestin, sans avoir au préalable laissé échapper même des traces du principe médicamenteux dans l'estomac.

Le bénéfice de cette médication déjà pratiquée en Allemagne est :

1^o de pouvoir administrer, sans fatiguer le malade, les médicaments qui, par un contact prolongé, seraient capables d'irriter la muqueuse de l'estomac et ceux qui pourraient nuire à la digestion stomacale.

2^o de pouvoir conserver intacte l'activité des médicaments qui seraient décomposés par le suc gastrique.

3^o de pouvoir porter directement dans l'intestin grêle les médicaments qui doivent y agir dans le plus grand état de concentration pour le meilleur effet à en obtenir.

VU :

Le Président de la thèse,
RENAUT.

VU :

Le Doyen,
LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 5 mai 1902.

Le Recteur, Président du Conseil
de l'Université,
GABRIEL COMPAYRÉ.

